JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
ABOGADOS
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-010027- -00011-0000
Fecha: 2013-06-11 16:15:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 42

Señor
SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERC
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

Re: PI.-**ARRAY BIOPHARMA, INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para **"DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXICROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO"**.-Clase **C07D 311/04**.-Expediente número **11-010.027**.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de Marzo 12 de 2013.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **4796**, en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, la presencia de reivindicaciones relacionadas con materia exceptuada de patentabilidad y reivindicaciones relativas a usos, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **MODIFICACIÓN VOLUNTARIA-CAPÍTULO DESCRIPTIVO**.

Antes de entrar a discutir las objeciones particulares presentadas por el Señor Examinador con respecto a la presente solicitud, me permito manifestar que es deseo del solicitante, corregir errores materiales cometidos durante la preparación del texto de la solicitud internacional WO2009/158426.

De esta forma, a lo largo del texto de la descripción se han introducido significados faltantes para algunos sustituyentes, se han corregido nombres de compuestos que fueron incorrectamente consignados, y se han eliminado términos que fueron incluidos por error. En este sentido, anexo a este memorial se presenta una tabla que resume las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo, y el soporte para cada una de dichas modificaciones (las páginas referenciadas corresponden al número de página de la descripción tal como se presente junto con este memorial).

En conexión con lo anterior me permito resaltar que las mencionadas modificaciones de ninguna manera amplían el alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que corresponden a la enmienda de errores materiales que restan claridad a la divulgación, sin adicionar materia que no estuviera anteriormente incluida dentro del texto de la descripción.

Por lo tanto, resulta claro que la presentación del capítulo descriptivo modificado está completamente amparada bajo lo estipulado por el Artículo 34 de la Decisión Andina 486 de 2000, y solicito a ese Despacho acepte y tenga en consideración esta modificación.

4. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO**.

Ahora bien, con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este haría referencia a un gran número de compuestos, dada la gran cantidad de posibles significados de los sustituyentes sobre la fórmula general, lo que en su opinión no permite definir claramente el objeto de la reclamación.

Tomando en consideración esta objeción, me permito manifestar que es deseo del solicitante **modificar el capítulo reivindicatorio actualmente presentado**, haciendo que este se refiera de forma precisa a las características distintivas de los compuestos de la invención, en concordancia con los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que las referenciadas modificaciones de ninguna manera se constituyen en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que su única intención es enfocar la reclamación en realizaciones particulares, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación:

- **Reivindicación 1**. Con el fin de mejorar la claridad de la reclamación, se han restringido los significados de los sustituyentes sobre la fórmula ***I*** en concordancia con aquellos ejemplificados dentro de la descripción de la solicitud. De esta forma, se ha eliminado la posibilidad de que ***L*** corresponda a $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$,y se ha definido específicamente como *(1-4C)alkyl, -CH(CH$_2$OH)CH$_2$-*, CH$_2$CH(OH)-*, CH$_2$CH(OCH$_3$)-*, CH$_2$CHF-**. Sumado a esto se ha excluido la referencia a ***m, n, R^a, R^b*** y ***R^3*** a ***R^6***, al ya no ser necesarias, y se ha suprimido la posibilidad de que Ar^2 esté sustituido con *OhetAr^2*

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

- **Reivindicación 2**. Corresponde a la actualmente presentada.

- **Reivindicaciones 3 y 4**. Se ha modificado el significado de ***L*** de acuerdo con las limitaciones realizadas sobre la reivindicación 1.

- **Reivindicaciones 5 a 7**. Corresponden a las actualmente presentadas, donde ha sido necesario se han ajustado los significados de los sustituyentes sobre la fórmula general en concordancia con las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1.

- **Reivindicación 8**. Como consecuencia de las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1, esta reivindicación ha sido **eliminada** del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 9 (Nuevas reivindicación 8)**. Corresponde a la actualmente presentada.

- **Reivindicación 10**. Para mejorar concisión, se ha **eliminado** esta reivindicación del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 11 a 20 (nuevas reivindicaciones 9 a 18)**. Corresponden a las actualmente presentadas, cuya dependencia se ha hecho congruente con la nueva numeración. Donde ha sido necesario se han ajustado los significados de los sustituyentes sobre la fórmula general en concordancia con las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicaciones 21 y 22**. Estas reivindicaciones han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 23 (nueva reivindicación 19)**. Dentro de cada uno de los posibles pasos del proceso se han definido de manera particular el grupo o átomo saliente, la base y el catalizador empleados, de manera que se describa inequívocamente el proceso reclamado.

- **Reivindicación 24 (nueva reivindicación 20)**. Se han restringido los significados de los sustituyentes sobre la fórmula general ***Ie*** en concordancia con las modificaciones realizadas sobre la reivindicación 1.

- **Reivindicaciones 25 y 26 (nuevas reivindicaciones 21 y 22)**. Corresponden a las actualmente presentadas.

- **Reivindicación 27 (nueva reivindicación 23)**. Con el fin de clarificar los la materia reclamada se han incluido los nombres particulares de los compuestos preferidos de la invención.

- **Reivindicación 28 (nueva reivindicación 24)**. Esta reivindicación corresponde a la actualmente presentada, cuya dependencia se ha hecho congruente con la nueva numeración.

- **Nueva reivindicación 25**. Se refiere a compuestos particulares preferidos de la invención.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por **25 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

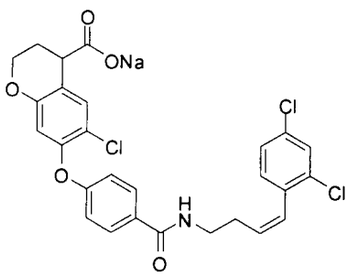
En conexión con el mencionado capítulo reivindicatorio modificado me permito resaltar que este define de manera inequívoca la materia reclamada, en virtud de lo cual se superan completamente las objeciones presentadas a este respecto por el Señor Examinador. Para comprobar este hecho a continuación me permito discutir cada una de dichas objeciones particulares:

(a) El Señor examinador señala que las reivindicaciones 1 y 24 no serían concisas porque existen un gran número de posibles significados para cada uno de los sustituyentes sobre la fórmula general.

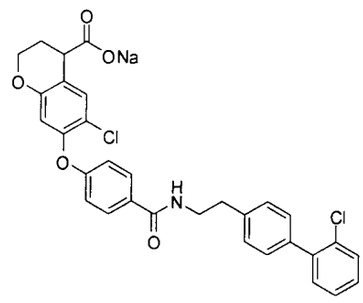
A este respecto, muy comedidamente me permito señalar que el capítulo reivindicatorio modificado se constituye en una generalización razonable de los casi **240 ejemplos específicos** revelados dentro de la descripción de la solicitud en estudio, y que una restricción adicional a la materia reclamada dejaría fuera del alcance de la protección alguno de dichos ejemplos, tal como resulta evidente al observar sus características estructurales:

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

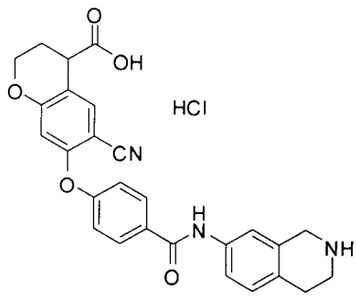
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701



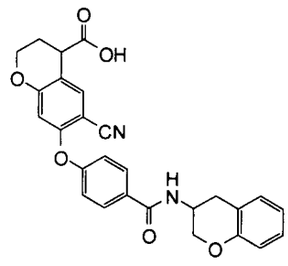
Ejemplo 18, presente invención



Ejemplo 26, presente invención



Ejemplo 45, presente invención



Ejemplo 52, presente invención

En este sentido muy respetuosamente me permito resaltar que los grupos señalados por el Señor Examinador en la tabla del numeral 6 del Oficio No. 4796 ignoran un gran número de ejemplos específicos revelados dentro de la descripción. Es así como los posibles grupos Ar^1 incluidos en dicha tabla dejan por fuera las estructuras de los Ejemplos 8, 14, 16, 22, 27, 28, 30, 32, 34, 37, 48, 49, 50, 63, 64, 81, 82, 84, 85, 88, 90, 91, 93, 97-104, 112, 114, 116, 118, 121, 127, 133-137, 140, 141, 144, 151-153, 179, 180 y 186.

De manera similar, los grupos particulares correspondientes a Ar^2 que han sido resaltados por el Señor Examinador no incluyen las estructuras correspondientes a los Ejemplos 29, 31, 33, 65, 67, 69, 70, 71, 92, 94, 95, 96, 107 y 108. Así mismo el grupo benzofusionado cicloalquilo(C5-6)que hace parte del ejemplo 72 no se encuentra dentro de los grupos listados como debidamente sustentados por el Señor Examinador.

A este respecto me permito señalar que tanto las limitaciones hechas para las definiciones de L como las realizadas para Ar^2 se encuentran plenamente sustentadas dentro de los ejemplos específicos revelados a lo largo de la descripción (ver, entre otros, los Ejemplos 29, 31, 33, 65, 67, 69, 70, 71, 92, 94, 95, 96, 107 and 108), lo que hace que el capítulo reivindicatorio modificado se refiera de forma general a las realizaciones preferidas de la invención.

En conexión con lo anterior me permito señalar que en el ámbito de las patentes es un hecho aceptado que la materia reclamada es una generalización de lo divulgado por la descripción es incluso, tal como por ejemplo se señala dentro del *"Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad*[1]*"*, documento recientemente preparado por la SIC que reúne los principales lineamientos para la evaluación de solicitudes de patente, el cual indica que:

"2.6.7 Soporte en la descripción.

(...)

Las reivindicaciones son usualmente generalizaciones del contenido divulgado en la descripción. La generalización no puede ir más allá del alcance de ese contenido divulgado en la descripción. Una generalización es permitida siempre y cuando cubra todas las variantes, o modos específicos divulgados en la descripción." (Página 45, resaltado fuera de texto)

Consecuentemente, a la luz de estos señalamientos resulta evidente que el capítulo reivindicatorio modificado se constituye en una generalización razonable de los compuestos que fueron físicamente obtenidos por el solicitante por lo que las modificaciones realizadas superan completamente la objeción que en este sentido presentó el Señor Examinador.

(b) Con respecto al número de reivindicaciones dependientes presentadas, el Señor Examinador indica que este sería muy alto, restando concisión al capítulo.

Sobre este particular me permito muy comedidamente señalar que en el campo de las patentes se reconoce que la función de las reivindicaciones dependientes es referirse a características que limitan el objeto a proteger, y en el caso de compuestos químicos, estas se refieren a realizaciones particulares de interés para el solicitante.

Consecuentemente, resulta claro que si una reivindicación dependiente cumple con la condición de que limita el alcance de la reclamación y esta no define exactamente la misma materia que otra reivindicación, dicha reivindicación dependiente será completamente valida y debe ser aceptada.

En el caso que nos ocupa, el capítulo reivindicatorio comprende reivindicaciones dependientes que se refieren a casos particulares de los compuestos cubiertos por el alcance de la reivindicación 1, y ninguna de dichas reivindicaciones dependientes resulta redundante con otra, dado que cada una limita una característica distinta de los compuestos de la invención.

[1] http://www.sic.gov.co/recursos_user/documentos/propiedad_industrial/Formatos/PI02-I06.pdf

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Es decir, cada una de las reivindicaciones dependientes se refiere a un tipo específico de compuestos, con características particulares seleccionadas de aquellas referenciadas en la reivindicación 1, y por lo tanto cada una de dichas reivindicaciones dependientes tiene un alcance distinto a las demás, el cual es más restringido que el alcance de la reivindicación 1.

Consecuentemente, al no existir reivindicaciones innecesarias, el capítulo reivindicatorio modificado es totalmente conciso al reclamar los compuestos que son objeto de la presente solicitud.

(c) Por otra parte, en conexión con los sustituyentes ***HetAr^1*** y ***HetAr^2*** el Señor Examinador solicita especificar los grupos particulares a los cuales se refieren.

A este respecto me permito en primer lugar señalar que el sustituyente ***HetAr^2*** ya no hace parte del capítulo reivindicatorio modificado.

De otro lado, muy respetuosamente me permito resaltar que la definición dada para el sustituyente ***HetAr^1*** sería totalmente clara para la persona versada en la materia, la cual comprendería dicha definición como la manera más adecuada de referirse de forma general los grupos que hacen parte de los ejemplos específicos revelados dentro de la descripción de la solicitud.

En efecto, si se toma en consideración que dicho grupo corresponde a: *"un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C alquilo)"*, resulta indiscutible que no se hace referencia a un gran número de posibles estructuras sino a todos aquellos heterociclos aromáticos **de 6 miembros** que tengan uno o dos átomos de nitrógeno, es decir: piridina, piridazina, pirimidina y pirazina.

Consecuentemente, tal como está presentado, el capítulo reivindicatorio modificado sería completamente claro para la persona versada en la materia y define de manera inequívoca los compuestos que han sido obtenidos por el solicitante.

(d) Con respecto a la reivindicación 6, el Señor Examinador solicita definir de manera específica los sustituyentes ***Ar^1*** y ***Ar^2***.

En conexión con lo anterior, muy comedidamente me permito resaltar que dentro del ámbito de las patentes es un hecho aceptado que una reivindicación dependiente incorpora completamente las características expuestas en la reivindicación de la cual depende, y su alcance está circunscrito a estas características.

Por lo tanto, al ser la reivindicación 6 dependiente de la reivindicación 1, claramente todos los significados de los sustituyentes sobre la fórmula ***I*** que son definidos en la reivindicación 1 aplican para la reivindicación 6.

En consecuencia de lo anterior, la reivindicación 6 se refiere a un caso particular de los compuestos de la invención, en el cual el sustituyente ***G*** corresponde sólo a Ar^1 o Ar^2, siendo dichos Ar^1 y Ar^2 tal como se definieron dentro de la reivindicación 1.

De esta forma, la mencionada reivindicación 6 es totalmente clara para la persona versada en la materia.

(e) El Señor Examinador solicita incluir dentro de la reivindicación 23 (nueva reivindicación 19) los reactivos y condiciones particulares con los cuales se lleva a cabo el proceso de síntesis.

Sobre este particular me permito resaltar que dentro del capítulo reivindicatorio modificado se han definido de forma específica los grupos o átomos salientes, las bases, y los catalizadores involucrados dentro del proceso reclamado, así como las condiciones particulares de síntesis, lo que hace que la persona versada en la materia pueda sin lugar a dudas comprender cómo se desarrollar el proceso reclamado.

En este sentido me permito señalar que estas definiciones cuentan con pleno sustento en las revelaciones de las páginas 30 a 42 de la descripción de la solicitud, así como en la preparación de los ejemplos específicos enseñados en dicha descripción.

(f) Con respecto a la reivindicación 27 (nuevas reivindicación 23) el Señor Examinador señala que se deben definir específicamente los compuestos que se desean proteger.

A este respecto me permito resaltar que la mencionada reivindicación 27 (nueva reivindicación 23) ha sido modificada de manera que se listan los nombres particulares de cada uno de los compuestos preferidos de la invención.

En este sentido el Señor Examinador adicionalmente señala que la cantidad de compuestos referidos en esta reivindicación sería muy alta y solicita reducir la reclamación únicamente a aquellos compuestos que posean la mejor actividad.

Sobre este particular me permito muy respetuosamente señalar que dentro del campo de las patentes es aceptado que el solicitante tiene derecho a reclamar toda aquella materia que sea resultado de su desarrollo, tal como lo ha presentado en el

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

texto de la descripción de la solicitud, con la condición que esta sea nueva e inventiva.

En el caso particular de la invención, la reivindicación 1 es una generalización de los ejemplos específicos enseñados a lo largo de la descripción de la solicitud, los cuales fueron obtenidos, caracterizados y analizados por el solicitante, y por lo tanto todos y cada uno de dichos ejemplos hacen parte del desarrollo constituido por la invención y el solicitante tiene todo el derecho a reclamar dichos compuestos de manera particular independientemente de cual sea la potencia de su actividad biológica.

En conexión con lo anterior permito llamar la atención a ese Despacho al ya mencionado *"Instructivo Examen De Solicitudes De Patentes de Invención y Modelo de Utilidad"*, el cual en su numeral 2.6.7 señala que el requisito que debe cumplir la materia incluida dentro de las reivindicaciones es que esté sustentada dentro de la descripción:

"El examinador debe tener en cuenta que las reivindicaciones deben ser claras y concisas y estar sustentadas en la descripción.

Cada una de las reivindicaciones debe contener la solución técnica que se desea proteger, y la persona del oficio normalmente versada en la materia debe poder llevarla a cabo directamente, o por generalización del contenido divulgado en la descripción." (Página 45, resaltado fuera de texto)

Por lo tanto, si los compuestos incluidos dentro de la reivindicación 27 (nueva reivindicación 23) han sido obtenidos, caracterizados y evaluados, tal como lo demuestran los datos revelados a lo largo de la descripción de la solicitud, el solicitante se encuentra en todo su derecho de reclamar como propios todos y cada uno de dichos compuestos toda vez que son parte fundamental de su desarrollo.

En vista todo lo discutido anteriormente me permito resaltar que el mencionado capítulo reivindicatorio modificado supera completamente las objeciones que en este sentido presentó el Señor Examinador y se enmarca totalmente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. **EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD**.

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicación 21 actualmente presentadas está exceptuada de patentabilidad por referirse a un método de tratamiento.

A este respecto me permito resaltar que, tal como se expuso en el numeral anterior del presente memorial, la mencionada reivindicación 21 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio modificado, y por lo tanto dicho capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos de los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

6. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A USOS**.

De otro lado, respecto a la reivindicación 22 actualmente presentadas el Señor Examinador señala que esta se relaciona con el uso de los compuestos de la invención lo cual no es materia considerada como patentable.

En este sentido me permito resaltar que dentro del ya señalado capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial, la materia considerada en la mencionada reivindicación 22 ha sido **eliminada**.

Por lo tanto, el mencionado capítulo reivindicatorio modificado no se refiere de ninguna manera a usos y se enmarca así dentro de lo establecido en los Artículos 14 y 21 de la Decisión Andina 486 de 2000.

7. **CONCLUSIÓN**.

Para finalizar me permito resaltar que en virtud de las modificaciones realizadas sobre el capítulo reivindicatorio expuestas en el presente memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a usos o métodos de tratamiento, y cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

8. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **1 a 363** que corresponden al capítulo descriptivo modificado (formato digital);

(ii) Tabla explicativa de las modificaciones realizadas sobre el capítulo descriptivo;

(iii) Recibo número 13-0053556, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de la tasa que causa la modificación del capítulo descriptivo referenciada anteriormente; y

(iv) Copia de las páginas **364 a 395** que corresponden al **capítulo reivindicatorio modificado**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **25** reivindicaciones.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

9. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0053556

Bogotá D.C., Junio 04 de 2013 - 14:12:32

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	534292813	04/06/2013	9.912.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES	525 SOLICITUD MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION	125.000.00	125.000.00
				$125.000.00

SON: **CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-****-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Lugar de la Corrección	Texto original	Modificación	Soporte
Página 12, penúltimo párrafo	Texto faltante	cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno	Se soporta en los párrafos siguientes y en la página 13, donde se muestra tanto individual como en conjunto que R^3 y R^4 pueden ser hidrógeno.
Página 95, Preparación 2, Paso B	"metil" faltante	metil 7-(4-(tert-Butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato	Soportado en el paso A de la página 94 que describe la preparación del metil 7-(4-(tert-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato.
Página 125, Ejemplo 6, paso A	"metil" faltante	Preparación del Metil 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil) fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-chromene-4-carboxilato	La inserción del "metil" se soporta en la página 125, paso B el cual indica que el material de partida es Metil 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-chromene-4-carboxilato.
Página 218, Ejemplo 92, paso B	Etil 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etil-carbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato	etil 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4- carboxilato	Se soporta en la página 219, paso A, el cual describe la preparación del etil 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato.
Página 210-220, Ejemplo 92, paso D	ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)- fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico	7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4- carboxilato de sodio	Se soporta en el título de la sección que indica que el compuesto es 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4- carboxilato de sodio
Página 243, Ejemplo 117, paso A	Preparación de metil (2-(2-nitrovinil)fenil)	Preparación de metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano	El soporte se encuentra en la misma página 243, el en paso B.
Página 243, Ejemplo 117, paso A	"el aldehído"	2-tert-Butoxibenzaldehído	Soporte para el "2-tert-Butoxibenzaldehído" se encuentra en la página 242, paso B del Ejemplo 116.
Página 243,	Ejemplo 116, Paso A	Ejemplo 116, paso B	Resulta evidente del Ejemplo 116, paso B de la

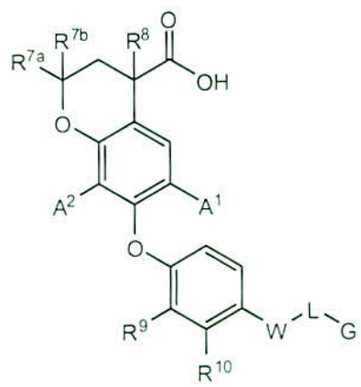
Lugar de la Corrección	Texto original	Modificación	Soporte
Ejemplo 117, paso A			página 243 que es donde se genera el 1-tert-Butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno.
Página 254, Ejemplo128 (título)	Ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilíco	Ácido 7-(4-(4-Clorofeny<u>etil</u>carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilíco	Encuentra soporte en la estructura proporcionada, los pasos del método y el nombre del compuesto final del paso F el Ejemplo 128, página 256.
Página 254, Ejemplo 128, Paso B	<u>con mayor</u> purificación	<u>sin</u> purificación adicional	Sería evidente que se emplea el producto de este paso sin ninguna purificación adicional, dado que no se discuten pasos adicionales de purificación.
Página 254 Ejemplo 128, Paso C	7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-3,4-dihidro- 2H-chromene-4-carbonitrile	Se elimina el nombre de este compuesto	Error tipográfico se insertó el título del compuesto de partida dentro del título del paso.
Página 254 Ejemplo 128, Paso C	7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo	7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-<u>3,4-dihidro-2H-chromene</u>- 4-carbonitrilo	Se corrige el nombre del material de partida en congruencia con el paso B, página 253.
Página 255 Ejemplo 128, Paso E	Paso <u>B</u> ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-fenoxi)-3,4-dihidro-2H-chromene-4-carboxilic	Paso <u>E</u> 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro- 2H-chromene-4-<u>carboxilato de metilo</u>	Error tipográfico en la traducción La inserción del "metil" se basa en el título del compuesto en el paso F, página 256. El reemplazo del "carboxilato" por "ácido carboxílico" se encuentra en el material de partida del paso F de la página 256, adicionalmente, de la reacción y los reactivos del paso E, se espera un carboxilato.
Página 258 Ejemplo 129, Paso E	6-ciano-7-fluorocroman- 4-carboxilato de metilo	6-ciano-7-fluoro-<u>3,4-dihidro-2H-chromene</u>-4-carboxilato de metil	Soportado en el paso F de la página 259.

Lugar de la Corrección	Texto original	Modificación	Soporte
Página 261 Ejemplo 130, Paso A	Piridina (0.978)	Se elimina "(0.978)"	Término puesto por error.
Página 280 Ejemplo 150, Paso B	6-cloro-7-(4-(3-fenoxi-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman -4-carboxilato de sodio	Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman -4- carboxílico	Paso C, página 281.
Página 281 Ejemplo 151, Paso A	Paso A: Preparación del etil 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil) fenoxi)- croman-4-carboxilato	Eliminación	Error tipográfico, inconsistente con la estructura química y el título del ejemplo 151.
Páginas 286-287 Ejemplo 155, Pasos D(1) y D(2)	Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenil-ciclohexilcarbamoil)fenoxi)cro man-4-carboxílico	6-cloro-7-(4-(4-fenilcyclohexilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de etilo	En concordancia con el paso C, página 286.
Página 307 Ejemplo 177, Paso C	6-cloro-7-(4-(3-fenilcyclobutil-carbamoil))croman-4-carboxilato de etilo	6-cloro-7- (4-(3-fenilcyclobutilcarbamoil)fenoxi)cro man-4-carboxilato de etil	El soporte se encuentra las reacciones descritas para este paso.
Página 31 Ejemplo 179	clorhidrato de 2-ciclohexanamino	3,3-dimetilbutan-1-amina	Se corrige el reactive en concordancia con la estructura proporcionada para el Ejemplo 179.
Página 317 Ejemplo 185.	sustituyendo el clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)- etanol	Reemplazando el clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)- etanol	Para hacerlo consistente con el producto obtenido. Resulta evidente que el material de partida del ejemplo 185 debe ser el clorhidrato 2-amino-1-(2-clorofenil) etanol, en contraste con el material de partida del ejemplo 184.

Array Biopharma, Inc
Exp.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general I:



I

o una sal de él, en donde:

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

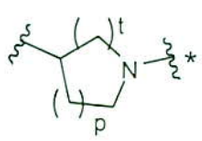
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, (1-4C)alquilo, $-CH(CH_2OH)CH_2-*$, $CH_2CH(OH)-*$, $CH_2CH(OCH_3)-*$, CH_2CHF-*, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-NR^2C(=O)-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos que se seleccionan independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo, o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquilo -O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo que se sustituye con Ar^3, $-O-Ar^4$o $hetAr^1$, en donde Ar^2 se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C alquilo);

R^{7a}, R^{7b} y R^{8} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{9} es hidrógeno, metilo, flúor o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde W es $-C(=O)NR^{1}-$.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde:

L se selecciona de un enlace, (1-4C)alquilo, $-CH(CH_2OH)CH_2-*$, $CH_2CH(OH)-*$, $CH_2CH(OCH_3)-*$, CH_2CHF-*, y (3-6C)cicloalquileno; y

G se selecciona de Ar^{1}, Ar^{2} y un anillo de (3-6C)cicloalquilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde L se selecciona de un enlace y (1-4C)alquilo, $-CH(CH_2OH)CH_2-*$, $CH_2CH(OH)-*$, $CH_2CH(OCH_3)-*$, CH_2CHF-*.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde L se selecciona de $hetCyc^{1}$, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-* y -(1-4C alquilo)-S-*.

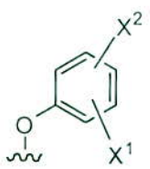
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde G es Ar^{1} o Ar^{2}.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde:

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2(ciclopropilo), y propinilo;

Ar^3 se selecciona de fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo;

$-O-Ar^4$ se selecciona de grupos que tienen la formula:



donde X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo; y

$hetAr^1$ se selecciona de anillo de piridilo y pirimidilo, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno o más grupos (1-4C alquilo).

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde A^1 se selecciona de Cl, CN y ciclopropilo, y A^2 se selecciona de H, Cl y ciclopropilo.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A^1 es CN.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A^1 es Cl.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en donde A^2 se selecciona de hidrógeno y ciclopropilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde:

A^1 es CN, Cl, o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, o ciclopropilo;

W es -C(=O)NH-;

L es un enlace, (1-4C)alquilo, $-CH(CH_2OH)CH_2-*$, $CH_2CH(OH)-*$, $CH_2CH(OCH_3)-*$, CH_2CHF-*; y

G es Ar^1, Ar^2, naftilo o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independiente de (1-4C)alquilo.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde G es Ar^1, en donde Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, $-OCH_2$(ciclopropilo), y propinilo.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 ó 13, en donde L es un enlace o CH_2CH_2.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en donde Ar^1 se sustituye con uno a tres de los sustituyentes mencionados.

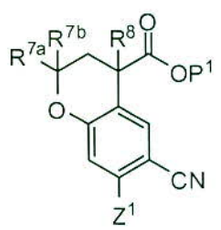
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno hidrógeno.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en donde R^9 y R^{10} son cada uno hidrógeno.

18. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I como se definió en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

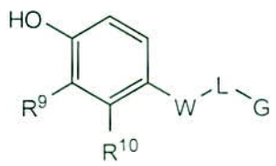
19. Un proceso para la preparación de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

(a) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es CN y A^2 es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (II):



(II)

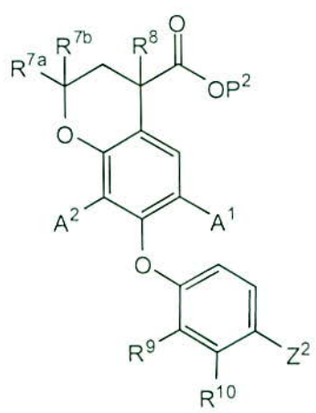
en donde P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y Z^1 representa un átomo de halógeno o un grupo triflato o tosilato, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (III)



(III)

en la presencia de una base seleccionada de un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino y una amina terciaria; o

(b) acoplar un compuesto de la formula (IV)



(IV)

en donde P^2 es lo definido para P^1 y Z^2 representa $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo de él, con un compuesto de la fórmula (V)

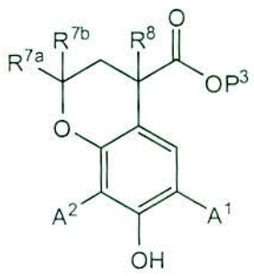
$$H\text{-}Z^3\text{-}L\text{-}G$$

(V)

en donde Z^3 representa OC(=O) o NH, respectivamente, o un derivado reactivo de él; o

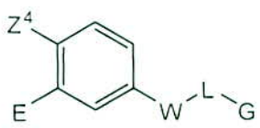
(c) para un compuesto de la Fórmula **I** en donde A^1 es Cl, (1-4C alquilo), OMe o ciclopropilo y A^2 es (1-4C

alquilo), cloro, bromo o ciclopropilo, acoplar un compuesto que tiene formula (VI)



(VI)

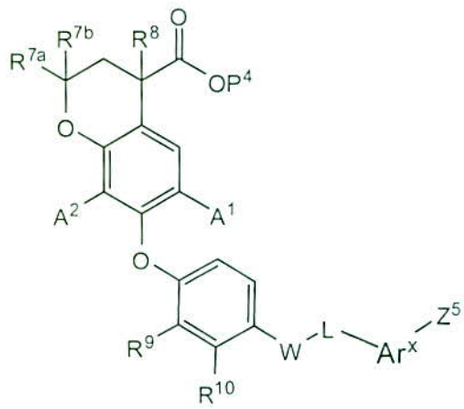
en donde P^3 es lo definido para P^1 y A^1 es Cl, (1-4C alquilo), o ciclopropilo, y A^2 es (1-4C alquilo), cloro, bromo o ciclopropilo, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VII)



(VII)

en donde E es un grupo electroatrayente y Z^4 es un átomo de halógeno, en la presencia de una base seleccionada de un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino y una amina terciaria y si se desea eliminar dicho grupo electroatrayente ; o

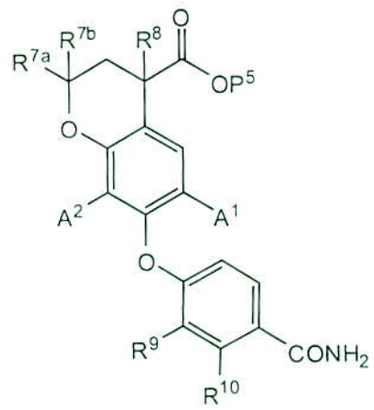
(d) para un compuesto de la Fórmula **I** donde G es Ar^x donde Ar^x es (1) Ar^1 sustituido con ciclopropilo o (1-4C)alquilo y optativamente también sustituido con Ar^1, o (2) Ar^2 donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3 y optativamente también sustituido con F or Cl, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

donde P^4 es lo definido para P^1 y Z^5 es un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, con un compuesto que tiene la fórmula $Y\text{-}B(OH)_2$ donde Y es ciclopropilo, (1-4 C alquilo) o Ar^3, en la presencia de un catalizador de paladio y un ligando fosfina; o

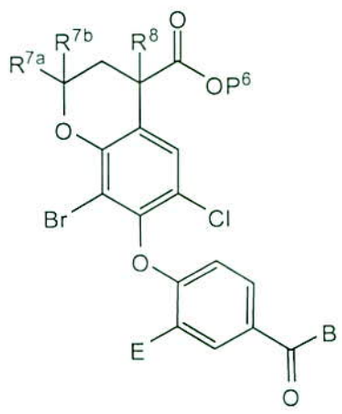
(e) para un compuesto de la Fórmula **I** donde L es un enlace y G es Ar^1 o Ar^2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

en donde P^5 es lo definido para P^1, con un compuesto que tiene la fórmula $Ar^1\text{-}Z^6$ o $Ar^2\text{-}Z^6$ donde Z^6 es un átomo de halógeno o un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, en la presencia de un catalizador de paladio y un ligando fosfina; o

(f) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A^1 es cloro, A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno, y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



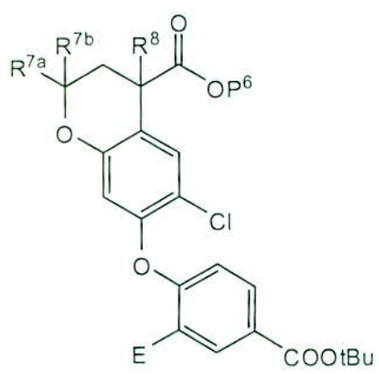
(X)

en donde P^6 es lo definido para P^1, E es un grupo electroatrayente, y B es O-tercbutilo, NH_2 o NH-L-G, con 2 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base de fosfato de metal alcalino, un catalizador de paladio y un ligando fosfina a temperaturas de entre 100°C y 150°C, luego eliminar el grupo electroatrayente, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo o un átomo de halógeno; o

(g) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A^1 es ciclopropilo, A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X) con 4 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base de fosfato de metal alcalino, un catalizador de paladio y un ligando fosfina a temperaturas de entre 100°C y 150°C, luego eliminar el grupo electroatrayente , si se desea, y acoplar con un

compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo o átomo de halógeno; o

(h) para un compuesto de la Fórmula **I** donde A^1 es ciclopropilo, A^2 es hidrógeno, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

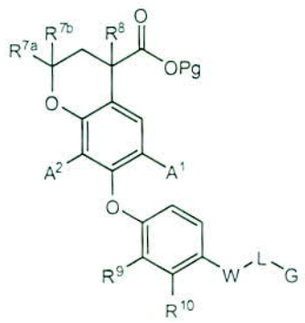


(XI)

con 3 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base de fosfato de metal alcalino, un catalizador de paladio y un ligando fosfina a temperaturas de entre 90°C y 150°C, luego eliminar el grupo electroatrayente, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo o átomo de halógeno; y

eliminar cualquier grupo o grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

20. Un compuesto de la fórmula general Ie:



Ie

o una sal de él, en donde:

Pg es un grupo protector de carboxilo;

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

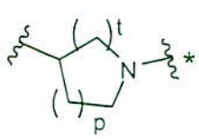
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, (1-4C)alquilo, $-CH(CH_2OH)CH_2-*$, $CH_2CH(OH)-*$, $CH_2CH(OCH_3)-*$, CH_2CHF-*, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-NR^2C(=O)-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-

fusionado que tiene 1-2 sustituyentes que se seleccionan independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo, o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquilo -O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo que se sustituye con Ar^3, $-O-Ar^4$, o $hetAr^1$, en donde Ar^2 se sustituye también optativamente con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de (1-4C alquilo);

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, el cual está en la forma ácida.

22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es una sal de sodio.

23. Un compuesto de la Fórmula I definido en la reivindicación 1, seleccionado de:

ácido 6-Ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-Clorobenziloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxílico;

ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxílico;

ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico

ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((2-Fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((3-Metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((4-Fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((4-(Trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((2-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

ácido 6-Ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-tert-Butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-(Bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-Bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(Bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(Bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4'-Clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(5-Cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-tert-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-tert-Butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-((4-clorofeniletil)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-Clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(1-(4-Clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-Cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(3-tert-Butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobenzilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-tert-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido Cis-6-Cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido Trans-6-Cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-tert-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-p-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-Cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarba-moil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi) fenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi) fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi) fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi) croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)-ácido 6-clorocroman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

24. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el compuesto es una sal de sodio.

A2

25. Un compuesto de la reivindicación 23, seleccionado de:

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio;

sal de sodio del Enantiómero 2 del 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato;

ácido 6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico; y

sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: AAAA MM DD	Recorrido:
2020	2013 06 11	

Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: | Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	11 - 10027 - 11		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

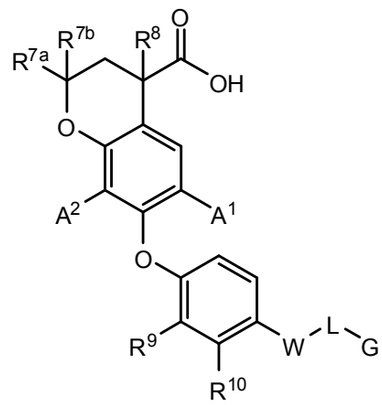
Anexan CD

Pathy

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXICROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la Fórmula I



I

en donde A^1, A^2, W, L, G, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9 y R^{10} tienen las definiciones que se dieron en la memoria descriptiva, son moduladores de receptor de DP2 que son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXICROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de esta invención, con un proceso para fabricar compuestos de esta invención y con el uso de compuestos de esta invención en terapia. Más específicamente, esta invención se relaciona con ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico 6-sustituido útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica y otras enfermedades inflamatorias mediadas por prostaglandina D_2 (PGD_2).

DP2 es un receptor acoplado a la proteína G que se expresa selectivamente en tipos celulares que median la inflamación alérgica que incluyen células madre, basófilos, eosinófilos y células Th2 y existen pruebas crecientes de que cumple una función crítica en la fisiopatología de la alergia (Hirai et. al., Journal of Experimental Medicine (2001) 193:255-261). Los ligandos endógenos para DP2 (PGD2 y sus metabolitos activos) son creados por células madre activadas y por células Th2, y se pueden detectar fácilmente en sitios de enfermedad alérgica. El agonismo de DP2 promueve la migración y/o la activación de basófilos, eosinófilos y células Th2 in vitro e in vivo (Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158), lo cual sugiere que este receptor puede impulsar procesos de enfermedad in vivo. En apoyo de esto, ratones a los que se hizo deficientes en DP2 mediante la activación de genes a

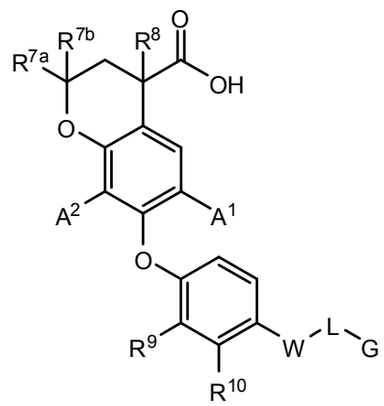
través de la recombinación homóloga muestran pruebas de respuestas alérgicas reducidas en modelos preclínicos de asma y dermatitis atópica. Se han informado resultados similares usando inhibidores de moléculas pequeñas selectivos de DP2 (revisados en Pettipher, et. al., Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:313-325).

La validación clínica para DP2 como blanco para la enfermedad alérgica también está provista por Ramatroban (BAY u34505). Ramatroban se desarrolló originalmente como un antagonista de receptor de Tromboxano A2 (TP) pero presentó una actividad clínica inesperada en la alergia, que no se pudo explicar fácilmente por su actividad contra TP. Recientemente se ha mostrado que Ramatroban también es un inhibidor de DP2 y su actividad en modelos preclínicos de alergia se puede recapitular usando inhibidores selectivos de DP2 pero no de TP (Sugimoto et. al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305:347-352; Takeshiti et. al., International Immunology (2004) 16:947-959). Estos hallazgos respaldan el punto de vista de que la eficacia clínica observada con Ramatroban en la enfermedad alérgica se debe a su actividad contra DP2. Ramatroban actualmente está aprobado en Japón para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. Basado en la validación de DP2 como un blanco de fármaco en la alergia muchos han intentado desarrollar inhibidores de DP2 para el tratamiento de la enfermedad alérgica, y el primero de éstos ahora ha ingresado en el desarrollo clínico.

La solicitud de patente internacional, publicación número WO 2004/058164 revela entre otros, ciertos derivados de ácido fenoxifenilacético 2-susituido que modulan el receptor selectivo de PGD_2 CRTH2 (molécula homóloga de receptor expresada en células Th2), ahora más comúnmente denominado DP2. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como el asma y la inflamación alérgica.

Se ha descubierto ahora que ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico que tienen un grupo unido a amida en la posición 4 del grupo fenoxi son antagonistas de receptor de DP2.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo de C_{1-4}) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo de C_{1-4}) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (2-4C)alquenuileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-C(=O)NR^2-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH_2OH;

R^4 es hidrógeno o metilo;

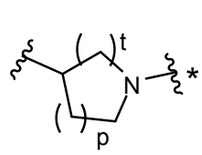
R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo,

o R^5 y R^6 junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

siempre que cuando m = 0 y n = 0, entonces R^5 y R^6 no formen un anillo con el carbono al cual están unidos;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



where t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente unido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que

tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquiil-O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en donde Ar^2 se sustituye optativamente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo) y CF_3;

R^{7a}, R^{7b} y R^{8} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{9} es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Se ha hallado que los compuestos de acuerdo con la presente invención son antagonistas de DP2 y son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y pueden en consecuencia prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica, o en una forma anantioméricamente pura.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Además, los compuestos de la Fórmula I incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I.

Ejemplos de sales de la Fórmula I incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio o potasio, o

sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio. Se menciona particularmente la sal de sodio.

Otro ejemplo de una sal incluye una sal de trometamina (nombre de IUPAC 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol; también denominado Tris).

También se apreciará que los compuestos de la Fórmula I o sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos, y por consiguiente que cualquier solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.

El término "(1-4C)alquilo" usado en la presente se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

El término "(2-4C)alquenileno" como se usa en la presente se refiere a un radical de hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada de dos a cuatro átomos de carbono que tiene un enlace doble. El enlace doble puede estar en la orientación *cis o trans*.

El término "(2-3C)fluoro alquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_2-C_3 en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de flúor.

El término "(1-3C)difluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en donde dos de los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un átomo de flúor.

El término "(1-3C)trifluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en donde tres de los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un átomo de flúor.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN, Cl, (1-4C alquilo) o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN, Cl, metilo o ciclopropilo.

In certain embodiments, A^1 is CN, Cl or cyclopropyl.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN o Cl.

En ciertas realizaciones, A^1 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, A^1 es CN. En ciertas realizaciones, A^1 es Cl. En ciertas realizaciones, A^1 es (1-4C alquilo). Un ejemplo de A^1 es metilo. En ciertas realizaciones, A^1 es ciclopropilo. En ciertas realizaciones, A^1 es OMe. En ciertas realizaciones, A^1 es Br.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de H, Br, Cl, ciclopropilo y metilo.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de H, Br, Cl, y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y Br.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y Cl.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^2 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, A^2 es Cl. En ciertas realizaciones, A^2 es Br. En ciertas realizaciones, A^2 es (1-4C alquilo). Un ejemplo particular es metilo. En ciertas realizaciones, A^2 es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 se selecciona de Cl, CN y ciclopropilo, y A^2 se selecciona de H, Cl y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 se selecciona de CN, Cl y ciclopropilo, y A^2 es H.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es ciclopropilo y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es Br.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos Cl.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} son ambos metilo.

En ciertas realizaciones, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} es metilo.

En ciertas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^8 es metilo.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno o fluoro.

En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^9 es fluoro. En ciertas realizaciones, R^9 es metilo. En ciertas realizaciones, R^9 es NO_2.

En ciertas realizaciones, R^{10} es hidrógeno o fluoro.

En ciertas realizaciones, R^{10} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{10} es fluoro. En ciertas realizaciones, R^{10} es metilo.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En una realización, W es $-CONR^1-$. Un ejemplo de un valor particular para R^1 es hidrógeno. En una realización, W es $-NR^2CO-$. En una realización, R^2 es hidrógeno. En otra realización, R^2 es metilo. Ejemplos de valores para W son $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-N(CH_3)CO-$.
En una realización particular, W es $-C(=O)NH-$.

En una realización, L es un enlace.

En una realización, L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$.

En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 0 o 1 y m es 0, 1 o 2. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno de manera tal que L se seleccione de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

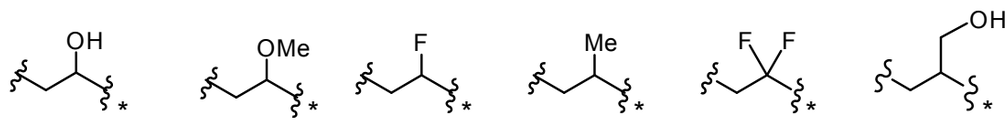
En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ donde uno m o n es 0.

En ciertas realizaciones, L es un enlace y CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 0 o 1, m es 1 o 2, y R^5 y R^6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno cuando n es 1 cada uno de R^a y R^b es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen grupos $-CH_2$(cicloprop-1,1,-diilo) y $-CH_2CH_2$(cucloprop-1,1,-diilo) que tienen las estructuras:



En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F, y R^6 es hidrógeno, F o metilo. En ciertas realizaciones, n es 1 y m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G.

En ciertas realizaciones, L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 1, m es 0, 1 o 2, R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o $-CH_2OH$, y R^4 es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0 y cada uno de R^5 y R^6 es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G.

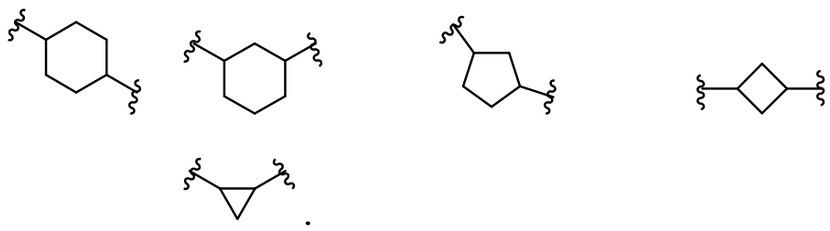
En ciertas realizaciones, L es (2-4C)alquenileno. Valores particulares para L incluyen $-CH_2=CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH=CH_2-$.

En ciertas realizaciones, L es -O(1-4C alquilo)-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-OCH_2-*$.

En ciertas realizaciones, L es -(1-4C alquilo)-O-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2O-*$.

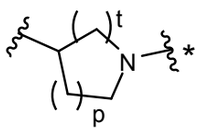
En ciertas realizaciones, L es -(1-4C alquilo)-S-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2S-*$.

En ciertas realizaciones, L es (3-6C)cicloalquileno, es decir, un anillo de cicloalquilo divalente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, en donde los radicales están ubicados en diferentes átomos de carbono dentro del anillo. Ejemplos incluyen anillos de ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:

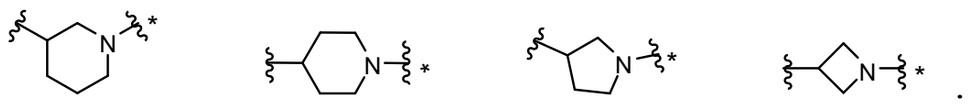


.

En ciertas realizaciones, L es $hetCyc^1$ que está representado por la fórmula



en donde t y p son lo definido anteriormente y el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (3-6C)cicloalquileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de $hetCyc^1$, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-*.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-*.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L es $hetCyc^1$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, y (3-6C)cicloalquileno.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace y $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace y CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones, el grupo G es Ar^1.

En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-

3C)difluoroalquilo –O-(1-3C)trifluoroalquilo, -OCH_2(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo.

En realizaciones particulares, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, $-OCH_2$(ciclopropilo), y propinilo. En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con 2 de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con 3 de dichos sustituyentes.

Valores particulares para G cuando está representado por Ar^1 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-terc-butoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometiltiofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-

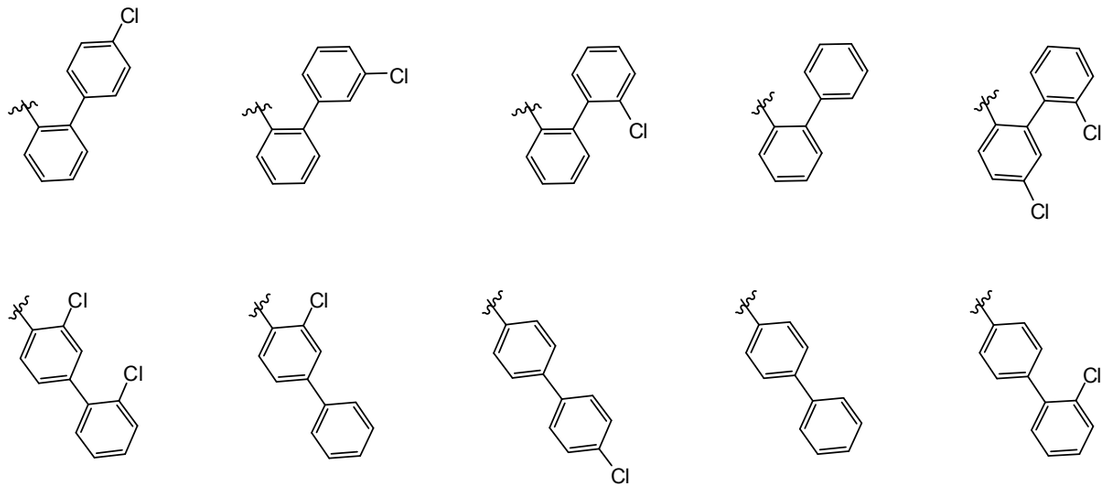
ciclopropilfenilo, 3-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-ciclopropilfenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-bromofenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2-cloro-4-ciclopropilfenilo, 2-cclopropil-4-clorofenilo, 2,4-dicloro-6-metoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 4-difluorometoxifenilo, 2-cloro-4,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 4-cloro-2,6-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2,4-dicloro-6-etoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-etil-4-clorofenilo, 2-propil-4-clorofenilo, 2,6-dicloro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-dietoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-3-clorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 2-tiometil-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-metoxifenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 2-terc-butoxi-4-clorofenilo, 2-ciclopropilmetoxi-4-clorofenilo, 2-isopropoxi-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-propoxi-5-clorofenilo, 4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenilo, 4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenilo, y 2-cloro-4-(propin-1-il)fenilo.

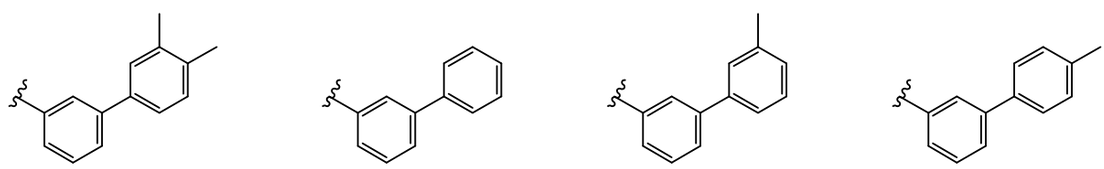
Otros valores para G representado por Ar^1 incluyen 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2-ciclopropil-4-trifluorometilfenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-metoxi-4-etoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo y 2-hidroxi-4-clorofenilo.

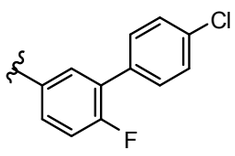
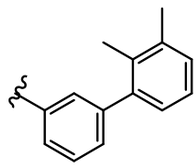
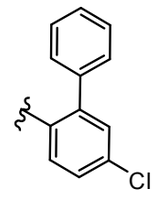
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2.

En ciertas realizaciones, Ar^2 es un grupo fenilo sustituido con Ar^3, en donde Ar^2 se sustituye optativamente también con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos Ar^3 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metulfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo.

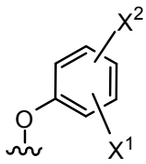
Los valores particulares para G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:





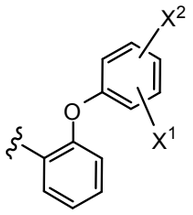
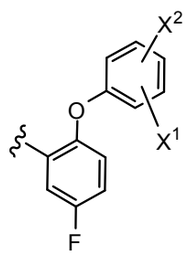
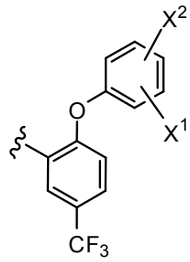
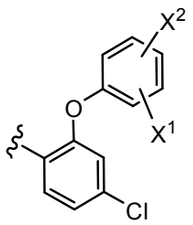
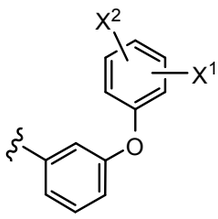




En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 se fenilo sustituido con O-Ar^4, en donde el grupo Ar^4 se sustituye también optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes de O-Ar^4 incluyen grupos fenoxi optativamente sustituidos con fluoro, cloro o bromo. Ejemplos particulares de O-Ar^4 pueden estar representados por la estructura:

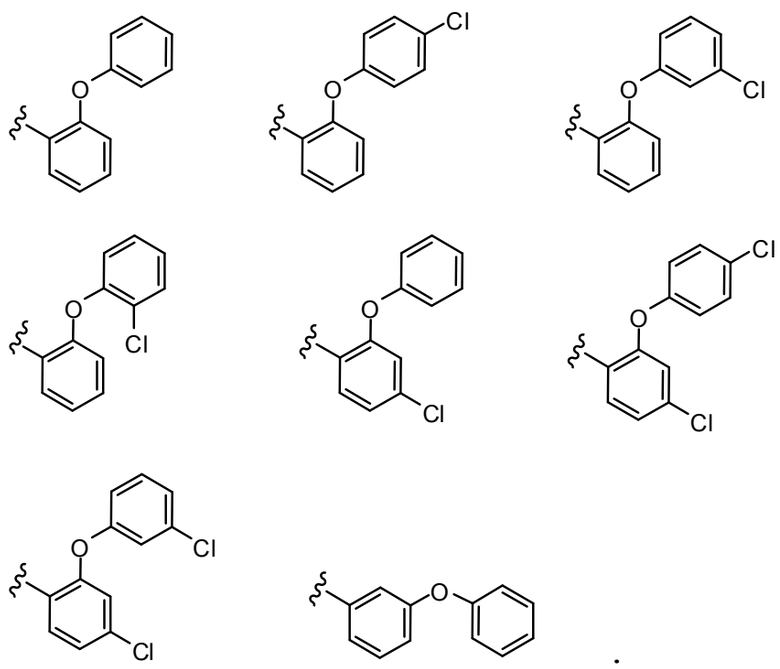


donde X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo.

Ejemplos de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

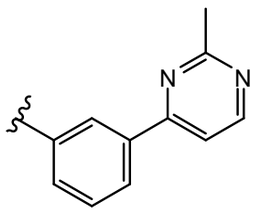






en donde X^1 y X se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo. Ejemplos particulares de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

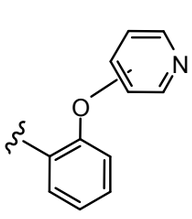


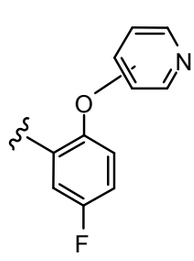
.

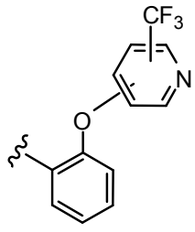
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 es fenilo sustituido con $hetAr^1$, en donde dicho Ar^1 optativamente también se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes de $hetAr^1$ incluyen anillos de piridilo y pirimidilo. En ciertas realizaciones, $hetAr^1$ se sustituye con uno o más grupos (1-4Calquilo), por ejemplo, uno o más grupos metilo. Ejemplos particulares de $hetAr^1$ incluyen grupos metilpirimidilo, tales como 2-metilpirimidilo. Un ejemplo particular de G cuando está representado por Ar^2 es la estructura:



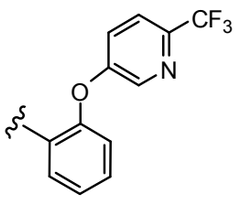
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 en donde Ar^2 es fenilo sustituido con –O-hetAr^2, en donde dicho Ar^2 se sustituye optativamente también con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de O-hetAr^2 incluyen grupos piriiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con CF_3. Ejemplos de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

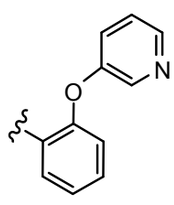






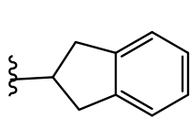
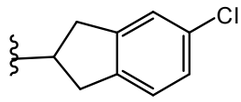
Ejemplos particulares de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

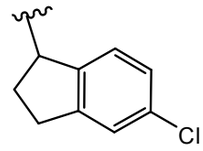


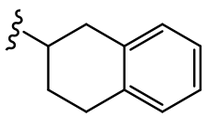
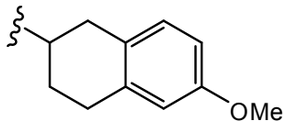


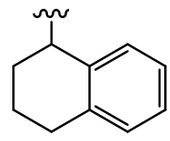
En ciertas realizaciones, G es naftilo. Ejemplos incluyen 1-naftilo y 2-naftil.

En ciertas realizaciones, G es un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe. Ejemplos de anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado incluyen anillos de 2,3-dihidro-1H-indenilo y tetrahidronaftilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, anillos de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo no sustituido y sustituido. Valores particulares para el grupo G incluyen las estructuras:

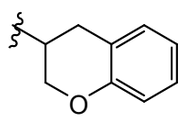



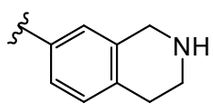


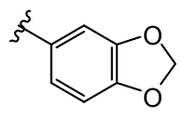



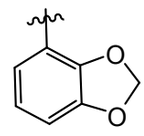

.

En ciertas realizaciones, G es un heterociclo de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados de O y N. Ejemplos incluyen anillos de cromanilo, tetrahidroquinolinilo y benzodioxolilo. Valores particulares para G incluyen las estructuras:



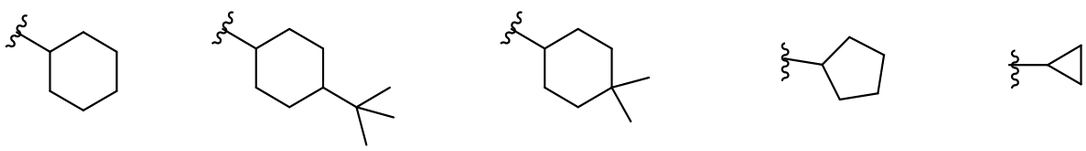






En ciertas realizaciones, G es un anillo de (1-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo. Ejemplos incluyen anillos de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo optativamente sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como uno o más grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. En ciertas realizaciones, G es un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos metilo o t-butilo. Ejemplos particulares de G incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, G es un anillo de oxaespirononanilo. Un ejemplo particular es 1-oxaespiro[4,4]nonanilo.

En ciertas realizaciones, G es un grupo terc-butilo.

En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1, Ar^2 y un anillo de (3-6C)cicloalquilo.

En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1 y Ar^2.

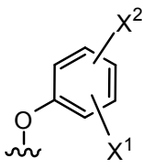
En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1 y Ar^2, donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3.

Realizaciones particulares de la Fórmula I incluyen compuestos en donde:

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, -OCH_2(ciclopropilo), y propinilo;

Ar^3 se selecciona de fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo;

-O-Ar^4 se selecciona de grupos que tienen la fórmula



conde X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo;

hetAr^1 se selecciona de un anillo de piridilo y pirimidilo, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno o más grupos (1-4C)alquilo; y

O-hetAr^2 se selecciona de grupos piridiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con CF_3.

Ejemplos de valores particulares para grupos –L-G- incluyen grupos en donde:

L es un enlace y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6 C)cicloalquilo benzo-fusionado, un anillo heterocíclico de

5-6 miembros benzo-fusionado, un anillo de (3-6C)cicloalquilo y un anillo de oxaespirononanilo;

L es CH_2 y G es Ar^1, naftilo, o un anillo de (5-6 C)cicloalquilo benzo-fusionado;

L es CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (3-6C cicloalquilo), o terc-butilo;

L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1;

L es $CH_2CH_2CH=CH$ y G es Ar^1;

L es $-OCH_2$ y G es Ar^1;

L es CH_2CH_2S- y G es Ar^1;

L es CH_2CH_2O- y G es Ar^1;

L es $hetCyc^1$ y G es Ar^1; y

L es (3-6C)cicloalquileno y G es Ar^1;

en donde cada uno de los grupos de G precedentes se sustituye optativamente como se definió anteriormente.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (3-6C cicloalquilo), o terc-butilo, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ donde uno de m o n es 0 y G es Ar^1.

En realizaciones particulares de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2 o un anillo de (3-6C)cicloalquilo, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1 o Ar^2, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En cada una de las combinaciones de –L-G- precedentes, G se sustituye optativamente como se describe en la Fórmula I.

En ciertas realizaciones de las combinaciones de –L-G- precedentes, W es C(=O)NH.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula Ia en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH-;

L es lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillode (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O y N, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente

sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido para la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido para la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Ib en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH-;

L es lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sutituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido para la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido para la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 se hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Ic en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ en donde R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O y N, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido en la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido en la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

En una realización particular de la Fórmula Ic, L es un enlace o CH_2CH_2.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Id en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NH-$;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ en donde R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son lo definido en la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo

optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido en la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido en la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro y

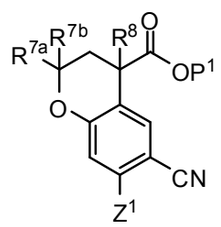
R^{10} es hidrógeno.

En una realización particular de la Fórmula Id, L es un enlace o CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Id, G es Ar^1, en donde Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, -OCH_2(ciclopropilo), y propinilo. En ciertas realizaciones, Ar^1 se sustituye con uno a tres de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, Ar^1 se sustituye con dos de dichos sustituyentes.

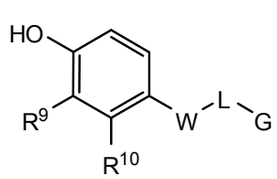
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I o una sal de él definida anteriormente, que comprende:

(a) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es CN y A^2 es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (II):



(II)

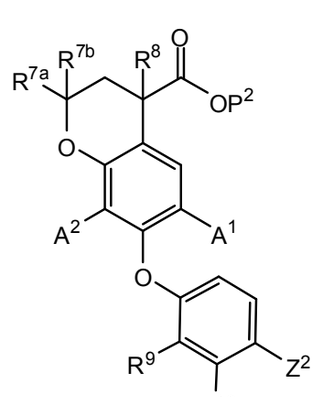
en donde P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula (III)



(III)

en la presencia de una base; o

(b) acoplar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

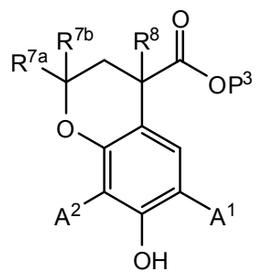
en donde P^2 es lo definido para P^1 y Z^2 representa $-NH_2$ o $-C(=O)OH$, o un derivado reactivo de ellos, con un compuesto de la fórmula (V)

$H-Z^3-L-G$

(V)

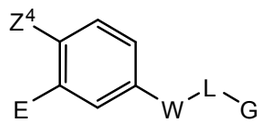
en donde Z^3 representa –OC(=O) o NH, respectivamente, o un derivado reactivo de ellos, o

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es Cl, (1-4C)alquilo, OMe o ciclopropilo y A^2 es (1-4C)alquilo, cloro, bromo o ciclopropilo, acoplar un compuesto que tiene la fórmula (VI)



(VI)

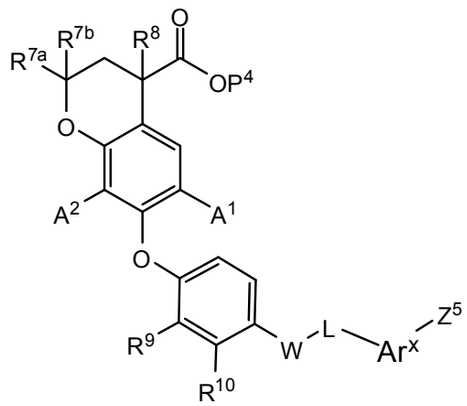
en donde P^3 es lo definido para P^1 y A^1 es Cl, (1-4C)alquilo, o ciclopropilo, y A^2 es (1-4C)alquilo, cloro, bromo o ciclopropilo, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VII)



(VII)

en donde E es un grupo de retiro de electrones y Z^4 es un átomo saliente, en la presencia de una base, y si se desea eliminar dicho grupo de retiro de electrones; o

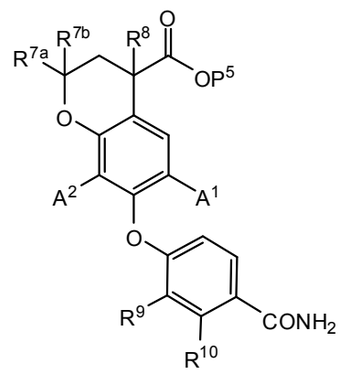
(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde G es Ar^x donde Ar^x es (1) Ar^1 sustituido con ciclopropilo o (1-4C)alquilo y optativamente también sustituido como se define para Ar^1, o (2) Ar^2 donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3 y optativamente sustituido también con F o Cl, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula (VIII)



(VIII)

donde P^4 es lo definido para P^1 y Z^5 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $Y\text{-}B(OH)_2$ donde Y es ciclopropilo, (1-4C)alquilo o Ar^3, en la presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando; o

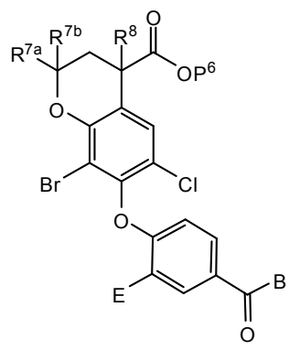
(e) para un compuesto de la Fórmula I donde L es un enlace y G es Ar^1 o Ar^2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

donde P^5 es lo definido para P^1, con un compuesto que tiene la fórmula Ar^1-Z^6 o Ar^2-Z^6 donde Z^6 es un átomo o grupo saliente, en la presencia de un catalizador de metal y un ligando; o

(f) para un compuesto de la Fórmula I donde A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



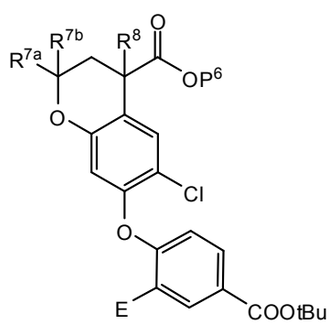
(X)

en donde P^6 es lo definido para P^1, E es un grupo de retiro de electrones, y B es O-tercbutilo, NH_2 o NH-L-G, con 2 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a una temperatura de entre 100°C y 150°C y luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un

un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I donde A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es –C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X) con 4 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a temperaturas de entre 100°C y 150°C y luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; o

(h) para un compuesto de la Fórmula I donde A^1 es ciclopropilo, A^2 es hidrógeno, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)



(XI)

con 3 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un

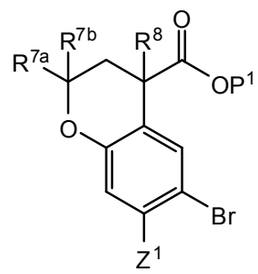
ligando a temperaturas de entre 90°C y 150°C, por ejemplo, de 120°C, luego remover el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G donde B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; y

eliminar todos los grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

Los grupos protectores de carboxilo en todos los métodos precedentes pueden ser todos los grupos protectores de carboxilo convenientes, por ejemplo los descritos en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos (1-6C)alquilo, tales como metilo, etilo, y t-butilo. La eliminación del grupo protector de carboxilo se puede realizar utilizando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, los grupos protectores de alquilo se pueden eliminar mediante hidrólisis, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto protegido con un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente adecuado tal como THF o un alcohol (por ejemplo etanol) o mezclas de ellos. Los grupos protectores de terc-butilo se pueden eliminar mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, con TFA o cloruro de hidrógeno en un solvente orgánico.

Con referencia al proceso (a), el átomo saliente representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. Alternativamente, Z^1 puede ser un grupo saliente tal como triflato o tosilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasaio, o una amina terciaria, tal como trietilamina, o N,N-diisopropiletilamina. Los solventes convenientes incluyen N-metilpirrolidinona, o amidas, sulfóxidos y nitrilos, tales como DME, DMSO o acetonitrilo. La reacción se puede realizar a una temperatura elevada, tal como en la gama de 50°C a 150°C.

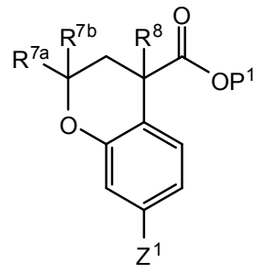
Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos y se pueden preparar tratando el derivado de bromo correspondiente que tiene la fórmula (IIa)



(IIa)

con Cu(I)CN en un solvente apropiado, tal como N-metilpirrolidona. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo de entre 100°C y 200°C tal como a 160°C.

Los compuestos de la fórmula (IIa) se pueden preparar tratando el derivado correspondiente que tiene la fórmula (IIIb)

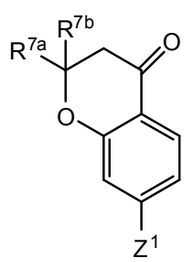


(IIb)

con N-bromosuccinimida en un solvente apropiado, tal como DMF. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C, por ejemplo a 50°C.

Los compuestos de la fórmula (IIb) en donde R^8 es Me se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IIb) en donde R^8 es H con yoduro de metilo en la presencia de una base adecuada, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio) o un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de sodio).

Los compuestos de la fórmula (IIb) se pueden preparar haciendo homólogo a un compuesto que tiene la fórmula (IIc)

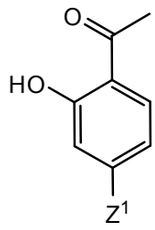


(IIc)

usando metodologías conocidas en el arte [tales como éteres de enol, epóxidos, cianohidrinas, sulfonas □,□-insaturadas,

tioacetales de cetona, ésteres glícidos, nitrilos y □˜acetoxiacrilonitrilos], para agregar la unidad de carbono seguido por la hidrólisis reductora con cloruro de estaño(II) en condiciones ácidas. Por ejemplo, en una realización, el compuesto de la fórmula (IIc) es puede tratar con trimetilsililnitrilo y un catalizador tal como yoduro de zinc o I_2, puro o en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (IIb) en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno Me se pueden preparar ciclando un compuesto que tiene la fórmula



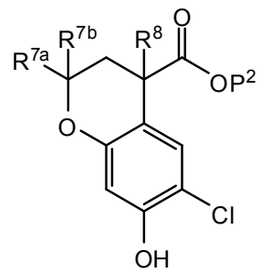
con 2-propanona en la presencia de una base adecuada, por ejemplo una base tal como pirrolidina. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, tales como de 50°C-100°C, por ejemplo a 80°C.

Con referencia al proceso (b), el acoplamiento del compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) se puede realizar usando las condiciones de la formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico con un agente de activación, luego agregando la amina en la presencia de una base. Lso agentes

de activación adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases de amina, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o amoníaco en exceso. Los solventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF y DMF.

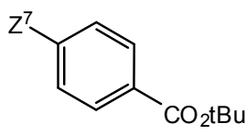
Alternativamente, la formación del enlace de amida se puede realizar acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo, un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido.

En una realización particular, un compuesto de la fórmula (IV) donde A^1 es Cl, A^2 es hidrógeno y Z^2 es CO_2H se puede preparar acoplando un compuesto que tiene la fórmula (IVa)



IVa

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



donde Z^7 es un átomo o grupo saliente, en la presencia de cloruro de cobre(I) y una base inorgánica, seguido por la hidrólisis del éster para formar el ácido correspondiente. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonatos, tales como carbonato de cesio. Los átomos salientes representados

por Z^7 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo Br o I. Alternativamente, Z^7 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato.

Con referencia al proceso (c), ejemplos de grupos salientes representados por Z^4 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo F y Cl. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Ejemplos de grupos de retiro de electrones incluyen NO_2. En realizaciones en donde el grupo de retiro de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando cualquier condición de reducción conveniente (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguida por la descomposición del grupo amino (por ejemplo, tratando el compuesto amino con nitrito de isobutilo).

Con referencia al proceso (d), ejemplos de un átomo saliente representado por Z^5 incluyen F, Cl, Br e I. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Los catalizadores de metal de transición adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfato, tal como PPh_3. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo carbonatos de metales alcalinos

tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción se realiza convenientemente en un solvente adecuado tal como DME, DMA, DMSO, NMP o dioxano, a temperaturas en la gama de 50°C-160°C.

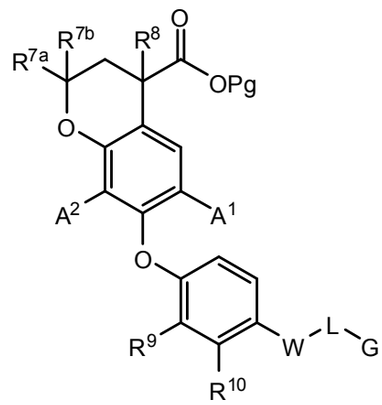
Con referencia al método (e), el átomo saliente representado por Z^6 puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Los catalizadores de metales adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como PPh_3. la reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato cesio) en un solvente adecuado, tal como tolueno, DMF, THF o NMP. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas en la gama de 50°C-160°C.

Con referencia a los procesos (f), (g) y (h), las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de potasio. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuados. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como triciclohexilfosfina.

Ejemplos de grupos de retiro de electrones incluyen NO_2. En realizciones en las cuales el grupo de retiro de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando condiciones de reducción convenientes (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguido la descomposición del grupo amino (por ejemplo, tratando el compuesto amino con nitrito de isobutilo). Los solventes adecuados incluyen xileno y tolueno. La reacción se realiza convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de las Fórmulas (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), y (XI) también se cree que son novedosos y se proporcionan como otros aspectos de esta invención.

También se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula general Ie:



Ie

o una sal de él, en donde:

Pg es un grupo protector;

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-NR^2C(=O)-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH_2OH;

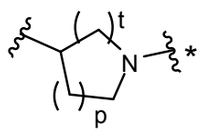
R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo;

o R^5 y R^6 junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)ciclopropilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O

y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N(1\text{-}3C\ alquilo)_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquil-O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo que se sustituye con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en donde Ar^2 se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustiyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con un o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo) y CF_3;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

El grupo protector representado por Pg en la Fórmula Ie puede ser cualquier grupo protector de carboxilo, por ejemplo los descritos en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos (1-6C)alquilo, tales como metilo, etilo y t-butilo.

Se apreciará que los procesos mencionados anteriormente pueden comprender la formación de un compuesto intermedio de la Fórmula Ie en donde Pg es un grupo protector de carboxilo (por ejemplo (1-6C)alquilo, tal como metilo o etilo), cuyo grupo protector se elimina para dar el compuesto de la Fórmula I. Dichos compuestos forman otro aspecto de la invención. Los compuestos de la Fórmula Ie también pueden funcionar como profármacos de compuestos de la Fórmula I.

La capacidad de los compuestos de ensayo de actuar como antagonistas de receptor de DP2 se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A.

Los compuestos que son antagonistas de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PGD_2, por ejemplo, enfermedades o trastornos asociados con la sobreproducción o mala regulación de PGD_2.

Como se usa en la presente, el término tratamiento incluye la profilaxis así como el tratamiento de una condición existente.

Ejemplos de trastornos o enfermedades que se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención incluyen enfermedades inmunológicas. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar la picazón/prurito.

Ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, dermatitis, rinitis alérgica, urticaria, anafilaxis, angioedema, alergias, hipersensibilidad al contacto (por ejemplo, sensibilidad al níquel), hipersensibilidad a fármacos y conjuntivitis alérgica además de enfermedades autoinmunes inflamatorias tales como síndromes hiper-eosinófilos,

soriasis, trastornos de células madre sistémicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria y artritis.

Ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades inflamatorias alérgicas tales como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergias estacionales, alergias a alimentos, hipersensibilidad al contacto (por ejemplo, sensibilidad al níquel), síndromes hiper-eosinófilas y conjuntivitis alérgica.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen asma (que incluye asma leve a moderada, asma severa, asma refractaria, asma resistente a los esteroides, asma insensible a los esteroides, y asma inducida por el ejercicio), alergias tales como alergia/anafilaxis severa, alergias a los alimentos, alergias a plantas, alergias a fármacos, alergia al látex, reacciones alérgicas a picaduras venenosas, rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne, rinosinusitis crónica, fibrosis quística, enfermedades y trastornos eosinófilos (que incluyen gastroenteritis eosinófila, esofaguitis eosinófila, neumonía eosinófila aguda, neumonía eosinófila crónica, eosinofilia pulmonar (Enfermedad de Loeffer), síndrome de eosinofilia-mialgia, síndrome de Chrug-Strauss, fascitis eosinófila, celulitis eosinófila familiar, eosinofilia cutánea, rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia, eosinofilia familiar, y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas

sistémicos), síndrome de hiper IgE, enfermedades alérgicas del tracto gastrointestina, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por gluten, intolerancia al gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retardada.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen alergia/anafilaxis severa, gastroenteritis eosinófila, esofaguitis eosinófila, asma severa, asma refractaria, asma de resistencia a esteroides, enfermedades alérgicas del tracto gastrointestinal, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por gluten, intolerancia al gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retardada.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden tratar con compuestos de la invención incluyen enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileítis y enteritis, vasculitis, síndrome de Behcet, soriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, urticaria, patologías cutáneas virales tales como aquellas derivadas del papilomavirus humano, infección por VIH o RLV, patologías bacterianas, fúngicax y patologías cutáneas de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades de hipersensibilidad pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares, enfermedades autoinmunes

tales como artritis (que incluye reumatoide y soriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, glomerulonefritis y similares, rechazo de injertos (que inluyen rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de transplante de órgano sólido, rechazo de transplante de médula ósea, fiebre, trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de arterias coronarias, restenosis, trombosis y estenosis vascular, trastornos cardiovasculares tales como lesión cerebral traumática, ataque, lesión de reperfusión isquémica y aneurisma, cánceres de mamas, de piel, de próstata, de cuello, de útero, de ovarios, de testículos, de vejiga, de pulmón, de hígado, de laringe, de cavidad oral, de colon y del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, páncreas), de cerebro, de tiroides, del sistema sanguíneo y linfático, fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcodiosis, condiciones genitales y reproductivas tales como disfunción eréctil, trastornos gastrointestinales tales como gastritis, úlcera, náuseas, pancreatitis y vómitos; trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño tales como narcolepsia, síndrome de apneas del sueño y Síndrome de Pickwick, dolor, trastornos renales, trastornos oculares tales como glaucoma, enfermedades

infecciosas, infecciones virales tales como VIH, infecciones bacterianas tales como sepsis, inflamación, enrojecimiento, congestión nasal y otitis media.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden tratar con compuestos de la invención incluyen enfermedades intestinales inflamatorias tales como deficiecia de IgA, dermatosis inflamatoria tal como urticaria crónica, urticaria aguda, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, pénfigo y dermatitis desplegable (eritrodermia), dermatitis herpetiforme, triquinosis, migrañas por lavas viscerales, tricuriasis, ascariasis, estrongiloidiasis, infección por lombriz intestinal, clonorquiasis, pragonimiasis, fascioliasis, cisticerosis, equinococosis, filariasis, esquistocomiasis, brucelosis, fiebre de arañazo de gato, linfocitosis infecciosa, coccidiodomicosis aguda, mononucleosis infecciosa, enfermedad micobacteriana, escarlatina, tuberculosis, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, aspergilosis broncopulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar tropical, y similares, enfermedades autoinmunes tales como mastocitosis, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticaria, leucocitosis basófila, hipofunción adrenal y similares, trastornos cardiovasculares tales como anemias hemolíticas positivas de Coombs, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Goodpasture, enfermedad del suero, poliarteritis nudosa, síndrome de Dressler, síndrome de Wiskott-Aldrich,

esclerodermia, cirrosis, y sarcoidosis, y trastornos oculares tales como queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediadas por PGD2, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él o un profármaco de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediadas por el receptor de DP2 que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero que involucra a la célula T Th2 a través de la producción de Il-4, Il-5 y/o IL-13 que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero que involucra la activación y el tráfico de granulocitos (célula madre, eosinófilo, neutrófilo, basófilo, etc.) que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno particular mediado por PGD2, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrita en la presente.

La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponde a dicha cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo el peso) del mamífero que necesita el tratamiento pero puede de todos modos ser determinada habitualmente por un experto en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en

riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, en forma no taxativa, cerdos, perros, ratas, ratones, hámsteres, e incluye humanos.

Esta invención también proporciona compuestos de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por PGD2.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula I en la preparación de un medicamento para la terapia, tal como para el tratamiento o la prevención de condiciones mediadas por PGD2. Otros compuestos que son antagonistas de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por metabolitos de PGD2 y otras prostaglandinas y sus metabolitos correspondientes que pueden estar actuando a través del receptor de DP2.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan a través del mismo mecanismo de acción o de uno diferente. Ejemplos de ellos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), NSAID (por ejemplo, ibuprofeno, indometacina, y cetoprofeno), antihistaminas, y antileucotrienos (por ejemplo, Singulair®).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante aplicación

dérmica (es decir, aplicación tópica a la piel), transdérmica, o en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, en forma rectal u oral), a la nariz, a los pulmones, a la musculatura o a la vasculatura.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, cremas, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aspersiones, supositorios, geles, emulsiones y dispositivos de suministro de fármacos tales como parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones son estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman otro aspecto de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, como se describió anteriormente aquí. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula I junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable de él, para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inmunológico, definido anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin otra purificación a menos que se indique de otro modo. Tetrahidrofuran (THF), diclorometano (CH_2Cl_2, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano se compraron a Aldrich en frascos de sello seguro y se usaron como se los recibió.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se diga de otro modo) en solventes anhidros, y los matraces de las reacciones estaban normalmente equipados con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringa. La cristalería se secó al horno y/o mediante secado térmico.

Se obtuvieron espectros de ^{1}HNMR como soluciones en $CDCl_3$ o CD_3OD (informados in ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual ($CDCl_3$; 7,25 ppm; CD_3OD; 3,30 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se informan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Cuando se dan constantes de acoplamiento se informan en Hertz (Hz).

La separación de mezclas racémicas para aislar enantiómeros se realizó como se describe a continuación en una columna de CHIRALCEL® OJ-H (Chiral Technologies, West Chester, PA), en donde la composición de empaquetado es celulosa tris(4-metilbenzoato) que recubre 5 µM gel de sílice. La pureza enantiomérica se determinó usando una columna CHIRALPAK® QD-AX ((Chiral Technologies, West Chester, PA), que es una columna basada en quinidina (QD).

Compuestos particulares de la invención incluyen:

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorobenciloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetiylcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-

clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-Butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-

fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-

il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-

il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílco;

Ácido 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(1-(4-Clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxíico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-

diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido cis-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido trans-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-

metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-*p*-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxíico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-

(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(1-oxaespiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-

metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-

fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

y sales de ellos. Se hace mención particular de la sal de sodio de los compuestos mencionados.

Ejemplo A

Ensayo de Inhibición de la unión a DP-2

La secuencia de codificación de DP2 humano se introdujo en la línea de células leucémicas humanas K562 mediante electroporación y se obtuvieron clones estables que expresan DP2 limitando la dilución seguido por el manchado de la superficie celular con un anticuerpo monoclonal de rata específico de DP2 humano. Se prepararon membranas desde uno de estos clones que expresan DP2 y se usaron para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la unión de prostaglandina D2 (PGD2) a su receptor DP2 en la presencia de una o más de las siguientes concentraciones de proteínas del suero, 0,1% BSA, 1% HSA o 4% HSA, mediante el siguiente procedimiento. Las membranas (1,25 □g/receptáculo para 0,1% BSA y 6 □g/receptáculo para 1% o 4% HSA) se mezclaron con PGD_2 marcada por ^3H y diferentes concentraciones de compuestos del ensayo en 150 µL de tampón de unión (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 40 mM $MgCl_2$, 0,1% albúmina de suero bovino, 0,1% NaN_3) en placas de polipropileno de base con forma de U de 96 receptáculos. Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, el ensayo se transfirió a una placa de filtración (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA), y se lavó tres veces con tampón de unión. Se midió la radioactividad con un

contador de centelleo (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Se determinó la unión no específica mediante incubaciones en la presencia de 1 μM PGD_2 no marcado o 5 μM de un antagonista de DP2 conocido. Se determinaron los valores de EC_{50} para la inhibición de la unión para cada compuesto ensayado desde el punto de inflexión de una curva logística de 4 parámetros estándar ajustada a los valores obtenidos. Los compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 5 micromolares en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 1 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,5 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,25 micromolar en uno o más de los ensayos de unión.

Cuando ciertos compuestos de la invención preparados como mezclas racémicas se separaron para aislar cada enantiómero, se descubrió que un enantiómero era más potente que el otro enantiómero cuando se ensayó en el ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describió anteriormente.

Los valores de EC_{50} para los compuestos de la invención cuando se ensayaron en un ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describió anteriormente se proporcionan en la Tabla A.

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
1	400,1	16,6	
2		70	
3	5000	129,4	
4		10,7	
5		37,4	
6		77,3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13,9	
11 Enantiómero 2	110,6	9,3	
12	794,3		
13	404,6		
14	824,1		
15	746,4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638,3		
20	758,6		
21	169		
22	438,5		
23	326,6		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
24	481,9		
25	3334		
26	160,3		
27	215,8		
28	122,7		
29	136,8		
30	300,6		
31	91,4		
32	88		
33	126		
34	73,1	10,5	
35	64,3		
36	93,05	17,3	
37	55	12	
38	365,6		
39	68,2		
40	42,2		
41	150,3		
42	73,8		
43	51,5		
44	3475,4		
45		1374	
46	176,2	15,8	
47		12,1	
48		30,7	

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
49		22,5	
50		11	
51	14,8	12,1	
52		90,8	
53		60,5	
54		109,1	
55		12,1	
56		14,2	
57		18,9	
58	434,5		
59	157,8		
60	131,2		
61	920,4		
62	88,5		
63	304,8		
64	153,1		
65	80,4		
66	68,2		
67	172,6		
68	206,1		
69	239,9		
70	995,4		
71	119,1		
72		36,4	
73		42,4	

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
74		23,3	
75		11,9	
76		6,7	
77	356,5		
78	680,8		
79	98,9		
80	165,2		
81	191,4		
82	473,2		
83	568,9		
84	1380,4		
85	344,3		
86	126,5		
87	233,9		
88	202,8		
89	145,5		
90	152,8		
91	192,3		
92	111,2		
93	106,7		
94	287,1		
95	91,8		
96	40,2		
97	190,1		
98	193,2		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
99	50,7	5,1	
100	619,4		
101	292,4		
102	48,9	7,7	
103	391,7		
104	955		
105	107,4		
106 Enantiómero 2	62,7	2,65	
106 Enantiómero 1	**>5000**		
107	115,3		
108	69,3		
109	103,8		
110	606,7		
111	173,8		
112	4187,9		
113	2382,3		
114	91		
115	2437,8		
116	304,1		
117	246		
118	425,6		
119	206		
120	371		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420,7		
126	179,1		
127	270,4		
128	979,5	107,6	
129		21,9	
130		25,7	
131		59,3	
132		37,4	
133	625,2		
134	112,5		
135	204,6		
136	4217		
137	120,5		
138	239,3		
139	226,5		
140	497,7		
141	1000		
142	139,6		
143	1009,3		
144	87,9	16,4	
145	654,6		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
146	608,1		
147	239,9		
148	196,3		
149	280,5		
150	341,2		
151	342,8		
152	159,6		
153	521,2		
154	485,3		
155 Pico 1	399		
155 pico 2	1671,1		
156	509,3		
157	1584,9		
158	1648,2		
159	663,7		
160	349,9		
161	1116,9		
162	429,5		
163	509,3		
164	183,2		
165	400,9		
166	272,3		
167	179,1		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
168	302		
169	204,2		
170	297,9		
171	332,7		
172	281,8		
173	327,3		
174	722,8		
175	571,5		
176	338,8		
177	163,3		
178	1733,8		
179	1112		
180	407		
181	331,1		
182	151,4		
183	968,3		
184	824,1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758,6		
189	196,8		
190	922,6		
191	164,1		
192	191		

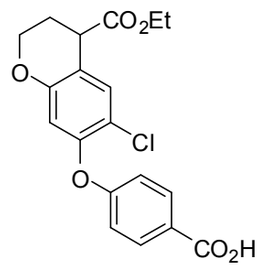
Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
193	639,7		
194	3006		
195	1145,5		
196	269,2		
197	688,7		
198	68,1		
199	110,7		
200	331,1		
201	137,7		
202	71,6		
203	103		
204	196,3		
205	94		
206	64		
207	26,4		
208	41,4		
209	57,7		
210	54,1		
211	37,2		
212	81,5		
213	45,1		
214	94,2		
215	58,2		
216	493,2		
217	180,3		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
218		143,9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		
226	88,5		
227	74,5		
228	88,9		
229	67,5		
230	243		
231	225,4		
232	46,5		
233			11,1
234 Enantiómero 2	21,7		
234 Enantiómero 1	>5000		
235 Enantiómero 2	17		
235 Enantiómro 1	>5000		
236	34		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
Enantiómero 2			
236 Enantiómero 1			1361
237 Enantiómero 2	25,6		
237 Enantiómro 1	>5000		
238 Enantiómero 2	16,2		
239 Enantiómero 2	48,1		
239 Enantiómero 1			367

Preparación 1

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)carboxílico



Paso A: Preparación de 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 2 litros se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (500 g, 3,33 mol) y el contenido del matraz se enfrió por debajo de 10°C. Se agregó 4-clororesorcinol (100 g, 0,69 mol) en porciones durante 20-30

minutos, manteniendo la temperatura de 4°C a 8°C. La mezcla de la reacción se agitó a 10°C o por debajo de esa temperatura hasta que se formó una solución transparente (40 minutos). Se calentó ácido 3-cloropropanoico (78,8 g, 0,73 mol) hasta que se fundió y luego se agregó en forma líquida gota a gota durante 45 minutos al matraz, manteniendo la temperatura a 10°C o por debajo de ella. La mezcla de la reacción se agitó durante otros 10 minutos a 10°C o por debajo de ella, luego se calentó a 50°C-55°C y se mantuvo a esa temperatura durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó gota a gota al agua (1,1 L) contenida en un matraz de base circular de 4 cuellos de 3 litros. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 540 mL), y se secó en un secador de ventilador a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 0,5%, para dar 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona como un sólido de color naranja (160 g, 98,4% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros se cargó con agua (10 L) y 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona (1,62 kg, 6,89 mol) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió a 10°C. Una solución de hidróxido de sodio (606,5 g, 15,516 mol) en agua (2,96 L) se agregó gota a gota durante 40-60 minutos, manteniendo la

temperatura a 10°C-15°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, luego se enfrió a 5°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,31 L, 15,98 mol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 10°C o menos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 5,5 L) y se secó a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 1%. Este producto crudo (1,2 kg) se transfirió a un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros y se agitó con acetonitrilo (6,0 L) a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se enfrió a 0°C-5°C y se agitó durante otras 2 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 4:1 agua:acetonitrilo (1,5 L) y agua (1,2 L) y se secó en un secador de ventilador a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 0,5%, para obtener 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blancuzco (858 g, 62,7% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: (PRECAUCIÓN: En esta reacción se produce gas cianuro de hidrógeno; tome las precauciones apropiadas.) Se cargó un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros con diclorometano (12,5 L), yodo (32 g, 0,13 mol) y 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona (1,25 kg, 6,30 mol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a 10°C. Se agregó cianuro de

trimetilsililo (2,36 L, 18,88 mol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 10°C o menos. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10-11 horas, luego se enfrió por debajo de 20°C. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio (59,5 g, 0,38 mol) en agua (500 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura debajo de 20°C. Se agregó sulfato de sodio anhidro sólido (3,75 kg), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura debajo de 20°C. La mezcla de la reacción se filtró a través de un lecho HyFlo™ y el lecho se lavó con diclorometano. El filtrado y el lavado combinados se concentraron bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C para dar 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo como un aceite marrón (2,2 kg, 94,5% de rendimiento).

Paso D: Preparación del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: Se cargó un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros con ácido acético glacial (2,04 L), 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo (2,2 kg, 5,94 mol) y cloruro de estaño(II) dihidratado (3,35 kg, 14,85 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,0 L, 60 mol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 80°C-85°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua y se continuó agitando

a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron acetato de isopropilo (11,5 L) y agua (5,8 L) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 6 L), luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente por debajo de 56°C y dieron ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico como un semisólido marrón (1,70 kg, 125% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros se cargó con etanol (8,6 L) y ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico (1,70 kg, 7,44 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (397 mL) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (9,0 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 12 L). Los lavados con salmuera se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (4 L). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (18 kg), eluyendo con 85:15 hexano:acetato de etilo (235 L) y dio 6-

cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo blanco (822 g, 43% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M+1).

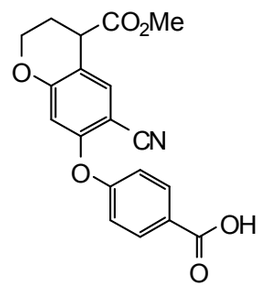
Paso F: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 4-Bromobenzoato de terc-butilo (210,4 g, 818,2 mol) se disolvió en 1 L de dioxano, que se desgasificó previamente con argón, en un matraz de base circular de 5 L de 4 cuellos equipado con una barra de agitación mecánica y un condensador de reflujo. Bajo flujo de argón y con agitación, se agregaron 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (176,4 g, 687,2 mmol), clorhidrato de N,N-dimetil glicina (35,7 g, 346,2 mmol) y cloruro cuproso (34,0 g, 342,9 mmol) a través de un embudo. Luego se agregó carbonato de cesio y 0,5 L adicional de dioxano a una mezcla de la reacción. La mezcla luego se calentó a 95°C-97°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en 3 L de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo y se agregó carbón activado (300 g). Después de agitar periódicamente durante 1 hora, la mezcla se filtró a través de un papel GF/F, lavando la torta de filtro con 2 L de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo. La solución marrón dorada resultante se concentró y proporcionó 304 g de 7-(4-terc-butoxicarbonil)-fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo crudo. El producto crudo se disolvió en diclormetano, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna rápida, eluyendo con un gradiente

del 10% al 25% de acetato de etilo en hexanos y dio 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite viscoso, incoloro (221 g, 74,3% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □.7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso G: Preparación del ácido 4-(6-cloro-4-etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Se disolvió 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (221 g, 0,511 mol) en cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2,4 N, 1,6 L, 3,84 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró para dar 198 g del ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)-benzoico crudo. El producto crudo se recristalizó disolviendo en acetato de isopropilo caliente (0,5 L) y diluyendo con hexanos (1,1 L). Después de 48 horas, los cristales se recogieron y se lavaron con hexanos. Los sólidos blancos resultantes se secaron bajo alto vacío y dieron ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (169 g, 88% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □..8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 2

Ácido 4-(6-Ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico



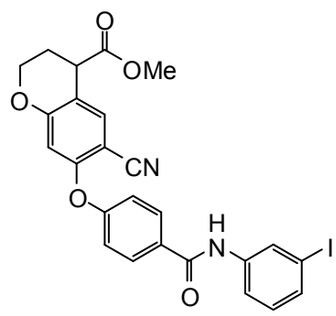
Paso A: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Un matraz de 500 ml equipado con una cabeza de Claisen y un condensador se cargó con un polvo de MS 4A secado al horno (14,5 g), 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (14,11 g, 60,00 mmol), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (14,57 g, 75,00 mmol), K_2CO_3 (20,73 g, 150,0 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (120 mL). La mezcla se desgasificó con Argón durante 1 hora, luego se calentó a 115°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tampón de CELITA y se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua. La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel GF y se concentró hacia un aceite crudo. El aceite crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 18,5 g del compuesto deseado como un semisólido.

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (18,5 g, 45,185 mmol) se disolvió en diclorometano (200 mL).

Se agregó ácido trifluoroacético (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se concentró bajo presión reducida y proporcionó un sólido crudo. El sólido se disolvió en EtOAc (200 ml) y se agregaron hexanos (600 ml) con agitación. El sólido blanco se rompió y se recogió mediante filtración y proporcionó 13,11 g del compuesto deseado como un sólido blanco (81,9%). El líquido madre se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml). Se agregaron hexanos con agitación y un sólido blanco se rompió y se recogió mediante filtración y proporcionó 1,14 g adicionales del compuesto deseado.

Preparación 3

6-Ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbonil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo

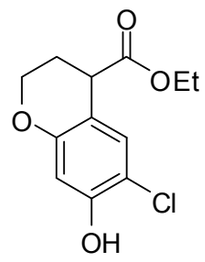


Un matraz de base circular de 50 ml se cargó con ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (1,466 g, 4,15 mmol), una gota de DMF y 1,2-dicloroetano (10 ml). Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (2,283 ml, 4,565 mmol) y la mezcla se hizo una solución transparente. Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregaron trietilamina (1,157 ml, 8,30 mmol) y 3-yodoanilina

(0,524 ml, 4,358 mmol) a la solución de cloruro ácido. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 2,094 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (91%).

Preparación 4

6-Cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un reactor de 50 litros se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (8 kg) y el reactor se enfrió en un baño de hielo. Al reactor se agregó 4-clororesorcinol (1,6 kg, 11,1 mol), en porciones, a una velocidad tal que la temperatura interna no excediera 10°C. Al reactor luego se agregó ácido 3-cloropropanoico (1,26 kg, 11,6 mol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, luego se calentó a 45°C-55°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción luego se agregó lentamente a agua helada (20 L). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, y el precipitado resultante de recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 L) y se secó con aire. Este material se agregó a una solución de hidróxido de sodio (1,1 kg, 27,5 mol) en agua helada (24 L), a una velocidad tal que la temperatura interna no exceda 20°C. La solución resultante

se agitó a menos de 20°C durante 1 hora, luego se enfrió y se trató con ácido clorhídrico concentrado (2,5 L), a una velocidad tal que la temperatura no exceda 10°C. La suspensión resultante se agitó a menos de 10°C durante 1 hora y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 L) y se secó con aire parcialmente. Los sólidos crudos de cuatro de tales procedimientos se combinaron y se agregaron a una mezcla de acetona (32 L) y agua (40 L) y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta que se formó una solución transparente. Esta solución luego se enfrió a 5°C-10°C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 L) y se secó y dio 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blanco (4,6 kg, 52% de rendimiento).

Paso B: Preparación de sal de diciclohexilamina del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: (PRECAUCIÓN: En esta reacción se produce gas cianuro de hidrógeno; tome las precauciones apropiadas). Un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación mecánica, y un termómetro se cargó con 6-cloro-2-hidroxicroman-4-ona (1,5 kg, 7,6 mol), yoduro de zinc (49,0 g, 0,154 mol) y cianuro de trimetilsililo (2,5 L, 20,0 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45°C-50°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató sucesivamente con una solución de tiosulfato de sodio (2,5 kg) en agua (6 L), solución de bicarbonato de sodio saturado (2 L), y acetato

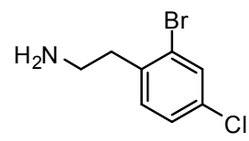
de etilo (5 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturado (1 L) y salmuera (2 x 1 L), luego se concentró bajo presión reducida. Al aceite marrón resultante se agregáron sucesivamente cloruro de estaño(II) dihidratado (5,3 kg, 23,5 mol), ácido clorhídrico concentrado (7,5 L) y ácido acético glacial (2,7 L). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo (100°C) durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado naranja resultante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se trató con diclorometano (5 L). Después de agitar durante 20 minutos, se agregó cloruro de sodio sólido hasta que se saturó la capa acuosa. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 L), luego se trataron con 10% hidróxido de sodio acuoso hasta que el pH evidente de la capa orgánica fue 10-11. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3-4, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 2L). Las capas orgánicas se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente, y se agregó diciclohexilamina (1,5 L) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 1 L) y se secó y dio ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-

carboxílico, sal de diciclohexilamina como un sólido blancuzco (2,0 kg, 64% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación mecánica, y un termómetro se cargó con ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico, sal de diciclohexilamina (1,7 kg, 4,1 mol) y 10% hidróxido de sodio acuoso (4 L). La mezcla resultante se extrajo con éter de metil terc-butilo (2 x 1 L). La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 2L). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se concentraron bajo presión reducida. El ácido libre residual se disolvió en etanol (4,5 L) y a la solución resultante se agregó ácido sulfúrico concentrado (240 mL), gota a gota. La solución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua (1,5 L), luego se agregó gota a gota una solución de bicarbonato de sodio saturado (3 L), que derivó en un pH evidente de 3. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 3L de agua) y se secó y dio 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo rosa claro (850 g, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

Preparación 5

2-(2-Bromo-4-clorofenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución de 4-bromo-2-clorotolueno (10,0 g, 48,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,31 g, 2,09 mmol) en 80 mL de tetracloruro de carbono se agregó N-bromosuccinimida (43,3 g, 243 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 15 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 65M, eluyendo con hexanos que dio 17,4 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro.

Paso B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,4 g, 47,9 mmol) en 25 mL de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y una solución de nitrato de plata(I) (76,1 g, 448 mmol) en 55 mL de agua se agregó gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de AgBr inmediatamente después del agregado.

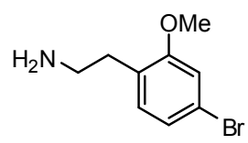
Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 200 mL de agua y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con 200 mL de cloroformo y los materiales insolubles se lavaron con 2 x 200 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con 250 mL de agua, luego se agitó sobre sulfato de sodio y se evaporaron y dieron 10,3 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (2,2 g, 10,0 mmol), clorhidrato de metilamina (0,43 g, 6,4 mmol) y acetato de sodio (0,53 g, 6,4 mmol) en 3,8 mL de nitrometano (70,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 19 horas la mezcla se diluyó con 20 mL de agua y 40 mL de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 2,56 g de un sólido marrón claro. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 40S, eluyendo con 95:5 hexano/EtOAc y dio 1,18 g de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS(apci, neg) m/z = 261.

Paso D: Preparación de 2-2(2-bromo-4-clorofenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,39 g, 18,0 mmol) en 25 ml de THF a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (3,9 g, 36,0 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado, y gas de argón burbujeó a través de la mezcla durante 2 minutos para intentar eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (1,18 kg, 4,5 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 2 horas, el calor se eliminó y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 25 mL de metanol. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre 50 mL de 20% KOH y 25 mL de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,92 g de 2-(2-bromo4-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 234.

Preparación 6

2-(2-Metoxi-4-bromofenil)etanamina



Paso A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,38 g, 16

mmol) en 35 mL de metanol a temperatura ambiente se agregó una solución de metóxido de sodio (4,0 ml de solución al 25%; 17,6 mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de refluir durante 2 horas el solvente se evaporó. El residuo se dividió entre 100 mL de diclorometano y 50 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y dio 2,13 g de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco. MS (apci, neg) m/z = 199.

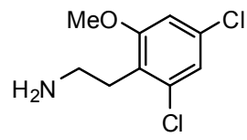
Paso B: Preparación de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenaldehído (1,55 g, 7,2 mmol), clorhidrato de metilamina (0,31 g, 50,4 mmol) y acetato de sodio (0,38 g, 4,6 mmol) en 3 mL de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14,5 horas la mezcla se diluyó con 20 mL y 40 mL de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 1,74 g de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 257.

Paso C: Preparación de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,57 g, 26,3 mmol) en 40 mL de tetrahidrofuran a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (5,7 g, 52,7 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó

ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado, y el gas argón burbujeó a través de la mezcla durante 2 minutos para tratar de eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,7 g, 6,6 mmol) en 30 mL de tetrahidrofuran luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante luego se agitó y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se eliminó y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 40 mL de metanol. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre 80 mL de 20% de KOH y 40 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 1,29 g de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etnamina como un aceite verde oscuro. MS (apci, pos) m/z = 230.

Preparación 7

2-(2,4-Dicloro-6-metoxifenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-hidroxibenaldehído (1,85 g, 9,7 mmol) en 20 mL de DMF a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (1,47 g, 10,6 mmol) y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se agregó yodometano (5,5 g, 38,7 mmol) y la mezcla resultante se agito en un baño de aceite

colocado a 50°C. Después de 10 minutos, se determinó que había terminado la reacción mediante cromatografía de capa delgada (90/10 hexano/EtOAc). Después de un total de 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 mL de agua. Después de agitar durante algunos minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío y dio 1,93 g de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco.

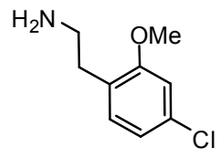
Paso B: Preparación de 1,5-dicloro-1-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (0,51 g, 2,5 mmol), clorhidrato de metilamina (0,11, 1,6 mmol) y acetato de sodio (0,13 g, 1, 6mmol) en 3 mL de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15,5 horas la mezcla se diluyó con 20 mL de agua y 40 mL de DCM, y luego se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,57 g de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 247.

Paso C: Ppreparación de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)entamaina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,20 g, 9,0 mmol) en 15 mL de tetrahidrofuran a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano, gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó ligeramente. Después

de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado y burbujeó gas de argón a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilao remanente que se había formado. Una solución de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (0,56 g, 2,3 mmol) en 10 mL de THF luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante luego se agitó y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se eliminó, y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 15 mL de metanol. El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre 30 mL de 20% KOH y 15 mL de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,49 g de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 220.

Preparación 8

2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etanamina



Paos A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (100 g, 487 mmol) y peróxido de benzoilo (5,07 g, 20,9 mmol) en 800 mL de tetracloruro de carbono, se agregó N-bromosuccinimida, y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 16,5 horas, la mezcla se

enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El líquido residual naranja contenía algún sólido, y este material se recogió en 500 mL de hexano. La mezcla resultante se filtró para eliminar el material insoluble y el filtrado se filtró a través de un tampón de 1 pulgada de gel de sílice en un embudo fritado de 150 mL. El filtrado se evaporó y dio 161,5 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido amarillo pálido.

Paso B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una solución de 2-bromo-4-cloro-(dibromometil)benceno (162 g, 446 mmol) en 250 mL de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y se agregó una solución de nitrato de plata(I) (576 g, 3,39 mol) en 600 mL de agua gota a gota durante 40 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de AgBr inmediatamente después del agregado. Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de que llegó a la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para recoger el precipitado, que luego se lavó con 200 mL de agua. El precipitado se lavó con 500 mL de cloroformo. Los lavados se combinaron y se transfirieron a un embudo separador y se dejó que el agua contenida se separara. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio y se evaporó y dio 93,3 g de 2-bromo-4-clorobenzadehído como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de (2-bromo-4-clorofenil)metanol: Una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (21,95 g, 100,0 mmol) en 200 mL de metanol se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, y se agregó borohidruro de sodio sólido (1,9 g, 50,0 mmol). Se formó un color amarillo y hubo una copiosa evolución de gas. Se continuó agitando en el baño durante 1 hora. La solución se diluyó con 200 mL de agua y luego el metanol se evaporó sobre un evaporador giratorio. La mezcla residual se extrajo con 200 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se lavó del matraz con hexano y se recogió mediante filtración, se molió con un mortero y mano para romper los trozos, luego se lavó con hexano y se secó con aire sobre el filtro y dio 17,8 g de (2-bromo-4-clorofenil)metanol como un sólido blanco.

Paso D: Preparación de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno: Una solución de (2-bromo-4-clorofenil)metanol (17,8 g, 80,4 mmol) en 250 mL de éter se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregó una solución de tribromuro de fósforo (21,8 g, 80,4 mmol) en 75 mL de éter, gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar en el baño durante otros 30 minutos la solución se enfrió agregando una solución de bicarbonato de sodio

saturado hasta que no evolucionó más gas. La mezcla resultante se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 21,2 g de un aceite amarillo pálido. Este material se disolvió en una mezcla de 100 mL de hexano y 25 mL de EtOAc. Esta solución se vertió sobre un tampón de 2 pulgadas de gel de sílice en un embudo fritado de 150 mL y el tampón se eluyó con 2 x 150 mL de hexano. Los filtrados combinados se evaporaron y dio 10,0 g de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno como un aceite amarillo pálido.

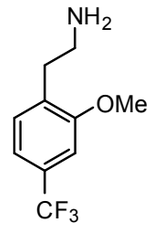
Paso E: Preparación de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo: Una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno (9,8 g, 34,5 mmol) y cianuro de sodio (2,0 g, 41,4 mmol) en 15 mL de 95% de etanol y 2,5 mL de agua se agitó y se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, el solvente es evaporó y el residuo se dividió entre 100 mL de éter y 50 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se lavó del matraz con hexano y se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó con aire sobre el filtro y dio 4,82 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo como un sólido amarillo claro.

Paso F: Preparación de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina: Una parte de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo (7,1 g, 39,1 mmol) se disolvió directamente en solución de borano (78,2 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofuran; 78,2

mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de refluir durante un total de 90 minutos, el calor se eliminó y la solución se dejó enfriar durante algunos minutos, y luego se agregaron cuidadosamente 16 mL de metanol para enfriar la solución. La solución resultante se calentó nuevamente a reflujo durante 30 minutos. El solvente luego se evaporó y el residuo se repartió entre 200 mL de 1M HCl (acuoso) y 200 mL de éter. La capa acuosa se filtró para eliminar una cantidad pequeña de material insoluble suspendido y el pH del filtrado se ajustó a pH >12 agregando 42% de NaOH (acuoso). El filtrado luego se extrajo con 200 mL de dicloromemtano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 3,89 g de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina como un líquido incoloro. MS (apci, pos) m/z = 186.

Preparación 9

2-(2-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído: 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5,0 g, 26 mmol) se diluyó con metóxido de sodio (57 mL de 0,5 M en metanol, 29 mmol), se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de la reacción luego se concentró parcialmente, se diluyó con

acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (4,5 g, 22 mmol, 85% de rendimiento).

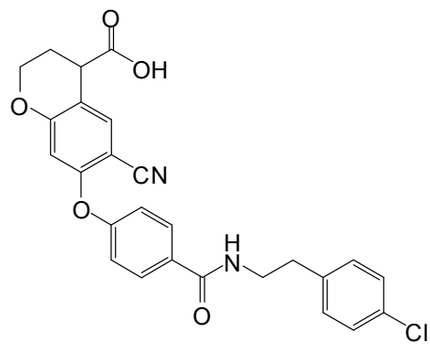
Paso B: Preparación de (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: Una porción de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,78 g, 18,5 mmol) se diluyó con nitrometano (7,02 mL, 130 mmol) seguido por el agregado de clorhidrato de metilamina (0,750 g, 11,1 mmol) y acetato de sodio (0,911 g, 11,1 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 40 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 20% de acetato de etilo hexanos para dar (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (3,0 g, 12,1 mmol, 65% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: Una porción de borohidruro de litio (0,458 g, 21,0 mmol) se diluyó con THF (30 mL) seguido por el agregado gota a gota de clorotrimetilsilano (5,34 ml, 42,1 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se hizo burbujear argón a través de la mezcla de la reacción durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano presente en la reacción. Se agregó (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (1,3 g, 5,26 mmol) en porciones (ocurrió evolución de gas). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se enfrió cuidadosamente

con metanol (8 mL). La mezcla de la reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y KOH acuoso al 20%. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y dio 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (1,1 g, 5,02 mmol, 95,4% de rendimiento).

Ejemplo 1

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro-4-(trimmetisililoxi)croman-4-carbonirilo: 7-Fluoro-2,3-dihidrocroman-4-ona (470 mg, 2,829 mmol) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmol) se diluyeron con cianuro de trimetilsililo (1,413 mL, 11,32 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio saturado dos veces. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-Fluoro-4-(trimetilililoxi)croman-4-

carbonitrilo (750 mg, 2,83 mmol) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmol) se diluyeron con ácido acético glacial (3 mL) y HCl concentrado (3 mL). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130°C y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-caboxilato de metilo: Ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) se diluyó con (THF) 2 mL, metanol (2 mL), y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (366 mg, 98,76% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmol) se diluyó con DMF (5 mL) agregando N-bromosuccinimida (313 mg, 1,76 mmol). La reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un

cartucho Biotage 40M, gradiente 5% de acetato de etilo/hexano al 50% para dar el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo: 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (5 mL) y luego se agregó Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 20 minutos, luego se calentó a 160°C bajo una burbuja de argón ligera durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se calentó directamente en una columna Biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos al 10% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

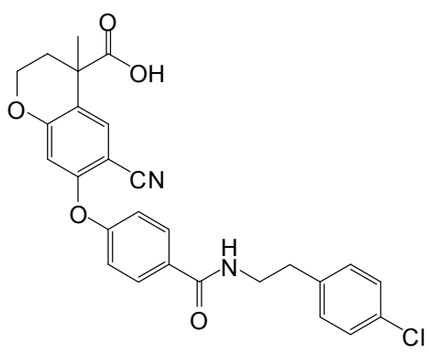
Paso F: Preparación de 7-(4-((4-clorofentil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,21 mmol) se diluyó con 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (147 mg, 1,1 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (59 mg, 0,21 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas. Después de la reacción se dejó enfriar, se cargó directamente en una columna Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato

de metilo (50 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Paso G: Preparación de Ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato (100 mg, 0,204 mmol) se diluyó con THF (1 mL) y luego se agregó NaOH (0,204 mL, 1,02 mmol) y 500 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizonte con un cartucho 25 y corriendo un gradiente de 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 al 10% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (21 mg, 21,6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 476,9 (M + 1).

Ejemplo 2

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico



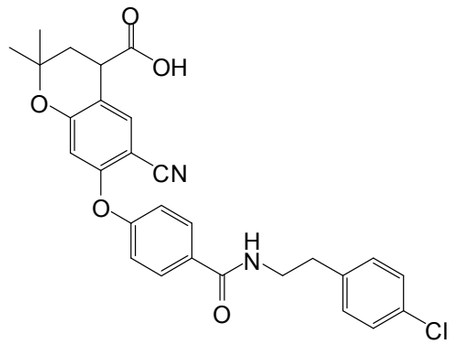
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (del Ejemplo 3, Paso E; 28 mg, 0,12 mmol) se diluyó con acetonitrilo (1 mL) luego se agregó K_2CO_3 (49 mg, 0,36 mmol) y yodometano (0,023 mL, 0,36 mmol). La reacción luego se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió y se agregó NaH (8,6 mg, 0,36 mmol). La reacción se consideró terminada mediante L.C. La reacción se cargó en un sacamuestras Biotage 25 y se purificó corriendo un gradiente del 5% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo/hexano y dio el compuesto del título (10 mg, 34% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,040 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida y luego se agregó K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (11 mg, 0,040 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C y se agitó durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se cargó directamente en un sacamuestras 25 y se eluyó sobre el horizonte con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo/hexanos y dio el compuesto del título (12 mg, 59% de rendimiento). MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Paso C: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato (12 mg, 0,0238 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,0475 mL, 0,238 mmol) y 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N NCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizonte con un cartucho 25 y corriendo un gradiente del 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 al 10% de metanol/0,55 ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (4,0 mg, 34,3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Ejemplo 3

Ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona: A 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (5,75 g, 37,3 mmol) y propan-2-ona (12 mL, 37,3 mmol) en benceno (50 mL) se agregó pirrolidina (3,11 ml, 37,3 mmol) y

la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con 1N HCl (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos al 50% de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (5,12 g, 70,7% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,000 g, 5,149 mmol) se agregó cianuro de trimetilsililo (3,215 mL, 25,75 mmol) y luego una punta de espátula de yoduro de zinc. La reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se disolvió en 5 mL de ácido acético y se agregaron 5 mL de HCl y $SnCl_2$ dihidratado (4,648 g, 20,60 mmol). La reacción se calentó a reflujo (130°C temperatura de baño de aceite) toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético hasta 10% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5%

de ácido acético y proporcionó el compuesto del título (0,280 g, 24,25% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Al ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,280 g, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 y MeOH (1 mL) se agregó $TMSCHN_2$ (0,937 mL, 1,87 mmol) gota a gota. Después del agregado, la reacción se concentró, se cargó en gel de sílice y el producto eluyó usando un gradiente del 5% de acetato de etilo/hexanos al 40% de acetato de etilo/hexanos y proporcionó el compuesto del título (0,225 g, 75,6% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (187 mg, 0,785 mmol) se diluyó con DMF (5 mL) y luego se agregó N-bromosuccinimida (154 mg, 0,864 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente del 5% de acetato de etilo/hexano al 50% y dio el compuesto del título (232 mg, 93,2% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-

dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (232 mg, 0,732 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (4 mL) y luego se agregó Cu(I)CN (328 mg, 3,66 mmol). La reacción burbujeó con Argón durante 15 minutos y luego se calentó a 160°C. La reacción se agitó durante 5 horas y luego se dejó enfriar. La reacción se cargó directamente en una columna Biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (120 mg, 62,3% de rendimiento).

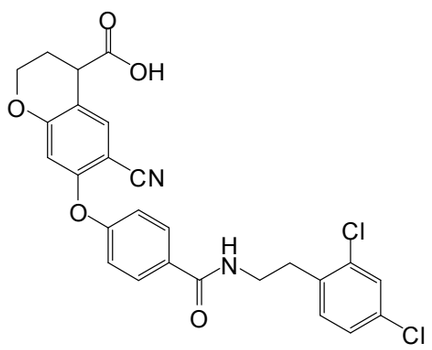
Paso F: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (19 mg, 0,072 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (20 mg, 0,072 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se cargó directamente en una columna Biotage 25 y se eluyó con 5% acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (2,0 mg, 5,3% de rendimiento)

Paso G: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (2,0 mg, 0,00385 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó

NaOH (0,00771 mL, 0,0385 mmol) y 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando una placa de TLC preparativa de 0,5 mm, eluyendo con 5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (0,6 mg, 30,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Ejemplo 4

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

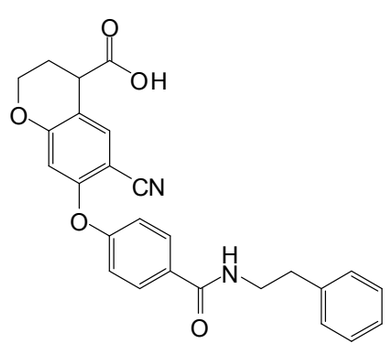


Paso A: Preparación de ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico: 6-Ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,19 mmol) se diluyó con THF (1 mL) y luego se agregó NaOH (0,19 mL, 0,96 mmol), 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (40 mg, 95% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,18 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) y N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida (56 mg, 0,18 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 140°C. Después de agitar durante 5 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 eluyendo con 0,5% de ácido acético/0,5% de metanol/CH_2Cl_2 al 0,5% de ácido acético/10% de metanol/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (4,8 mg, 5,2% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □..8,57-8,59 (m, NH), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H).

Ejemplo 5

Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (del Ejemplo 3, Paso E) (mg, 2,98 mmol), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (578 mg, 2,98 mmol) y K_2CO_3 (494 mg, 3,57 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (6 mL) y burbujeó con argón durante 10 minutos. La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 5 horas. La reacción cargó directamente en un cartucho Biotage 40M y se eluyó con 5% acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (400 mg, 32,8% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (400 mg, 0,977 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 y luego se agregó TFA (1 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró y dio el compuesto del título (240 mg, 69,5% de rendimiento).

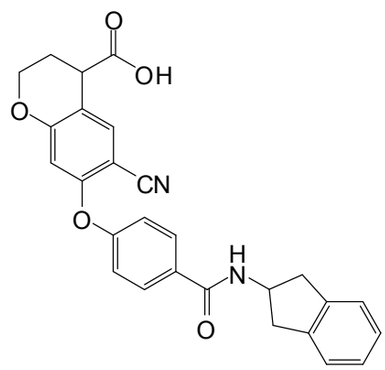
Paso C: Preparación de 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (13 mg, 0,0368 mmol), HBTU (16,7 mg, 0,0442 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (1 mL) y luego se agregó 2-feniletanamina (0,00647 mL, 0,0515 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,0160 mL, 0,0920 mmol) y DMAP (1,35 mg, 0,0110 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la

reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i eluyendo con 5% del acetato de etilo/hexanos al 100% del acetato de etilo y dio el compuesto del título (16,1 mg, 95,9% de rendimiento).

Paso D: Preparación del ácido 6-ciano-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (16,1 mg, 0,0353 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y se agregó NaOH (0,0705 mL, 0,353 mmol) y agua (100 μL) y metanol (100 μL). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (12,0 mg, 76,9% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □..7,85 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 3,85 (bt, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H).

Ejemplo 6

Ácido 6-ciano-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

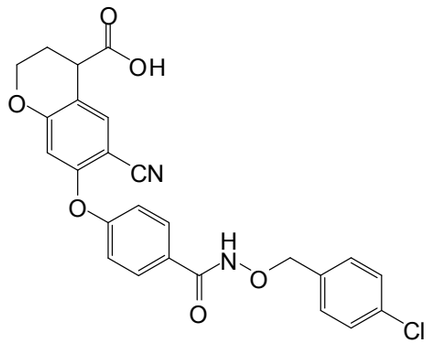


Paso A: Preparación de 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (del Ejemplo 7, Paso B) (12 mg, 0,034 mmol), HBTU (15 mg, 0,041 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (1 mL) y luego se agregó 2-aminoindan (4,5 mg, 0,034 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,085 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i con un 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (12 mg, 75% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)-fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((2,3-dihidro-10-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (12 mg, 0,026 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (1,0 mg, 0,027 mmol), agua (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (10 mg, 86% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □.7,90 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H) 4,20-4,35 (m, 3H), 3,82 (bt, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 7

Ácido 7-(4-(4-clorobenciloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



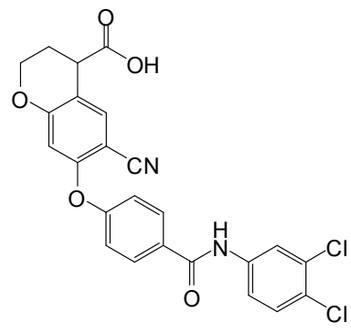
Paso A: Preparación de 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeo-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (del Ejemplo 7, Paso B) (17 mg, 0,0481 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 (1 mL) y luego se agregó cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) y 1 gota de DMF. Esto se agitó durante 20 minutos y luego se agregó O-(4-clorobencil)hidroxilamina (15,2 mg, 0,0962 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0335 mL, 0,192 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la reacción se cargó directamente en un Biotage 12i eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) y dio el compuesto del título (5 mg, 21,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,0101 mmol) se

diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,0203 mL, 0,101 mmol), agua (200 μL) y metanol (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (4,0 mg, 82,3% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) □. 7,80 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-dihidrofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



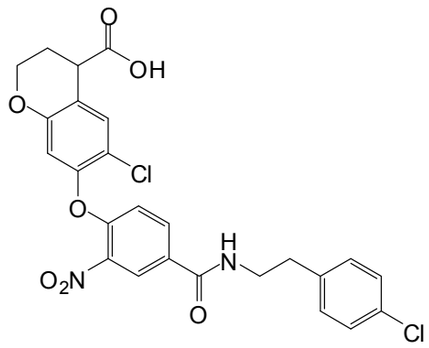
Paso A: Preparación de 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (17 mg, 0,048 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 (1 mL) y luego se agregó cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó durante 20 minutos, y luego se agregaron 3,4-diclorobencenamina (15,6 mg, 0,0962 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (0,0210 mL, 0,120 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la reacción se cargó directamentea un Biotage 12i eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) y dio el compuesto del título (17 mg, 71,0% de rendimiento) como un aceite transparente.

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi-4-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (17 mg, 0,034 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,041 mL, 0,21 mmol), agua (200 μL) y metanol (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (10 mg, 61% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □..8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 9

Ácido 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico



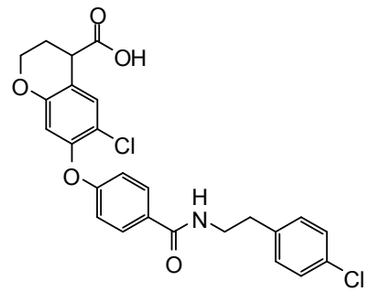
Paso A: Preparación de 4-cloro-N-(4-clorofenetil)-3-nitrobenzamida: 2-(4-Clorofenil)etanamina (2,3 mL, 16 mmol) se diluyó con DCM (40 mL) y se agregó DIEA (2,9 mL, 16 mmol) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3,0 g, 14 mmol) gota a gota en 10 mL de DCM. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2/1) y dio N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)crman-4-carboxilato de metilo: 6-Cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,412 mmol) (Preparación 4, sustituyendo etanol con metanol en el Paso C) se diluyó con DMSO (1 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (68,3 mg, 0,495 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (140 mg, 0,412 mmol). La reacción se calentó a 62°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió, se cargó directamente en gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (60 mg, 26,7% de rendimiento).

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,00917 mmol) en THF (200 μL) se agregó NaOH (0,0183 mL, 0,0917 mmol) y luego agua y metanol (100 μL cada uno). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (1,8 mg, 37,0% de rendimiento). LCMS (apci/pos) = 533,0 (M+H).

Ejemplo 10

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (100 g, 265,40 mmol) se disolvió en diclorometano seco (750 ml) y pocas gotas de DMF. Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (24,310 mL, 278,67 mmol) a la

mezcla bajo una corriente de nitrógeno durante un período de 0,5 hora a temperatura ambiente. Se observó una evolución de gas. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 2-(4-clorofenil)etanamina (40,602 ml, 291,94 mmol) y diisopropiletilamina (55,624 ml, 318,48 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla cruda se transfirió a un embudo separador y se lavó con 1N HCl, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se secó adicionalmente bajo alto vacío y proporcionó 143,5 g de un sólido rosa. Este sólido se recristlizó desde EtOAc/hexanos caliente y proporcionó 130,0 g del compuesto del título como un sólido púrpura.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato (128,8 g, 250,4 mmol) se disolvió en EtOH (250 ml) y THF (500 mL). Se gregó NaOH (6N) (62,60 ml, 375,6 mmol) y la mezcla se se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se transfirió a un embudo separador de 2L y se agregó 1N HCl (500,8 ml, 500,8 mmol) a la mezcla. Se agregó EtOAc adicional (250 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se recristalizó desde THF y hexanos y proporcionó 122,0 g del compuesto del título como

un sólido rosa pálido (rendimiento del 95,0%). El análisis de ^{1}H NMR mostró que el sólido contenía THF. El contenido de THF fue del 27% en moles (5,2% en peso) y el contenido del producto deseado en peso fue del 94,4%. MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

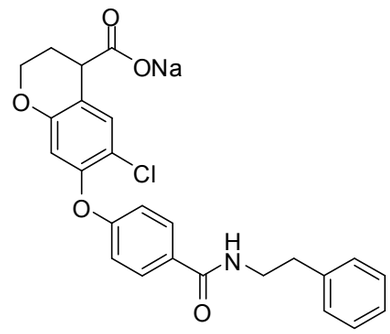
Ejemplo 11

Separación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

Separación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (Ejemplo 10; 140 g) se disolvió en metanol (50 mg/mL). El material se resolvió a través de cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con 30% de metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 mL y una velocidad de flujo de 100 mL/minuto. La recolección de fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de elementos volátiles proporcionó el enantiómero de unión a DP2 más potente, el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (65 g, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 12

6-cloro-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



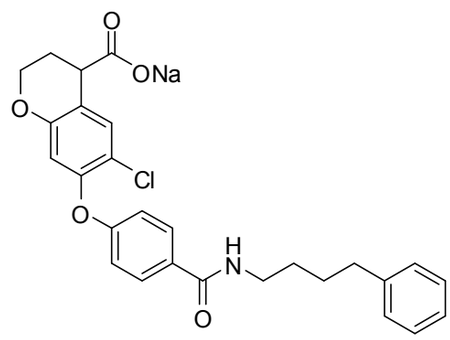
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'N'*-tetrametiluronio (84 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente se agregó fenetilamina (28 μL, 0,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (105 μL, 0,60 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (89 mg, 93% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución agitada de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (88 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (0,6 mL) y

etanol (0,3 mL) a temperatura ambiente se agregó 1M hidróxido de sodio (0,73 mL, 0,73 mmol). La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y 1M ácido clorhídrico (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio el ácido carboxílico como un aceite incoloro (71 mg, 86% de rendimiento). Para la conversión en la sal de sodio, el aceite se disolvió en metanol (1 mL) y se trató con una solución al 25% (p/p) de metóxido de sodio en metanol (0,036 mL, 0,16 mmol). La solución resultante se concentró, y el residuo se concentró dos veces desde éter y dio 6-cloro-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un vidrio blancuzco (70 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) m/z = 452,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 13

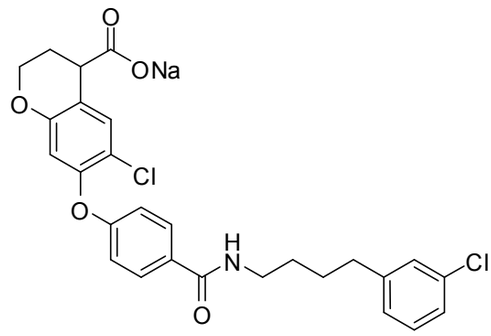
6-Cloro-7-(4-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-fenilbutilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 14

6-Cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenil-fosfonio: Una solución de N-(3-bromopropil)ftalimida (25,0 g, 93,2 mmol) y trifenilfosfina (24,5 g, 93,2 mmol) en tolueno (200 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno y se secó bajo vacío y dio bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio como un polvo blanco (17,9 g, 36%).

Paso B: Preparación de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona: A una suspensión agitada de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio (17,6 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) a temperatura ambiente se agregó 3-clorobenzaldehído (3,76 mL, 33,2 mmol) y la mezcla resultante se enfrió con un baño de acetona de hielo seco a -75°C. Se agregó t-butóxido de potasio sólido (3,72 g, 33,2

mmol) y se continuó agitando en el baño durante otros 20 minutos; la temperatura fue -80°C. El baño de enfriamiento se eliminó y cuando la temperatura interna alcanzó -30°C, el matraz se vertió en un baño de agua y hielo. La temperatura finalmente se fijó a 10°C y se mantuvo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en un embudo separador que contiene agua (250 mL) y esto se extrajo con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se enfrió mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo y dio (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-etnil)isodolina-1,3-diona como un sólido blanco (8,46 g, 82% de rendimiento).

Paso C: Preparación de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina: A una suspensión agitada de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona (8,4 g, 27 mmol) en etanol (100 mL) a temperatura ambiente se agregó hidrazina monohidratada (65%, 2,6 mL, 54 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo y es formó una solución amarilla cuando se alcanzó el reflujo. 10 minutos después de que empezó el reflujo, se formó un precipitado en la mezcla de la reacción. Después de un total de 35 minutos a reflujo, el precipitado casi llenó el matraz, y se eliminó el calor. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla de la reacción formó una masa sólida. La masa se disolvió agregando 2M hidróxido de sodio (100 mL). La solución resultante se concentró para eliminar la mayor parte del

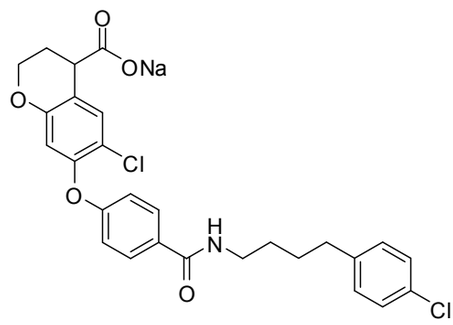
etanol. La mezcla turbia resultante se extruyó con acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se convirtió en un gel y la capa orgánica se decantó. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina como un aceite marrón claro (4,66 g, 95%).

Paso D: Preparación de 4-(3-clorofenil)butan-1-amina: A una solución de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina (1,80 g, 9,91 mmol) en metanol (30 mL) se agregó óxido de platino(IV) (0,18 g, 0.79 mmol) y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se le ajustó un globo de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio y el filtrado se concentró y dio 4-(3-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo (1,78 g, 98% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)-butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(3-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 15

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-(4-clorofenil)butanamida: A una solución agitada de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico (3,97 g, 20,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3,37 g, 22,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (4,21 g, 22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, y se agregó una solución de amoníaco en metanol (7M, 14,3 mL, 100 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con cloroformo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite residual se trituró con hexano y dio un sólido, que se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó bajo vacío y dio 4-(4-clorofenil)butanamida como un polvo blancuzco (240 g, 61% de rendimiento).

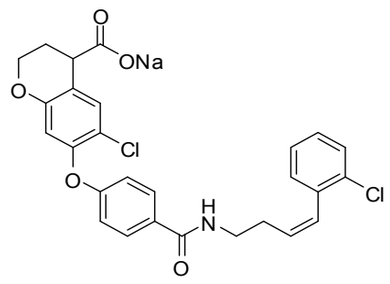
Paso B: Preparación de 4-(4-clorofenil)butan-1-amina: A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,84 g, 48,6 mmol) en éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución de 4-(4-clorofenil)butanamida en tetrahidrofuran (25 mL), gota a gota durante 8 minutos. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió cuidadosamente

mediante agregado lento secuencial de agua (2 mL), 10M hidróxido de sodio (0,75 mL) y agua (7 mL). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se extrajo con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 4-(4-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo claro (1,36 g, 61%).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(4-clorofenil)butan-1-amina para fenetilamina. MS (apci) m/z = 415,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 16

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



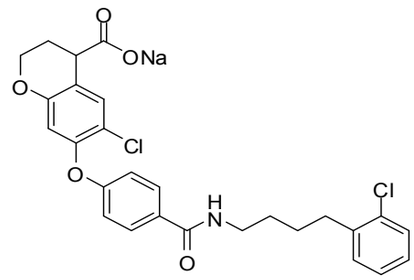
Paso A: Preparación de (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina: Preparado de acuerdo con los Pasos A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2-clorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Paso B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12,

sustituyendo (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 512,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 17

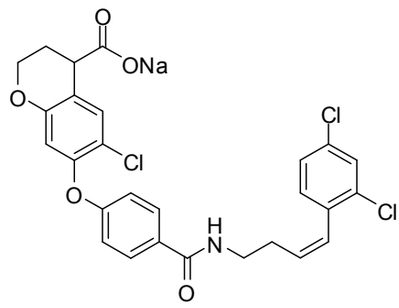
6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



A una solución de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (0,16 g, 0,31 mmol) en metanol (2 mL) se agregó óxido de platino(IV) (0,018 g, 0,079 mmol) y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se le ajustó un globo de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 30 minutos, en cuyo tiempo el catalizador había formado grumos. El metanol sobrenadante se decantó desde el catalizador con una pipeta y se concentró, y el residuo se concentró desde éter dietílico y dio 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un vidrio blanco (142 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 18

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

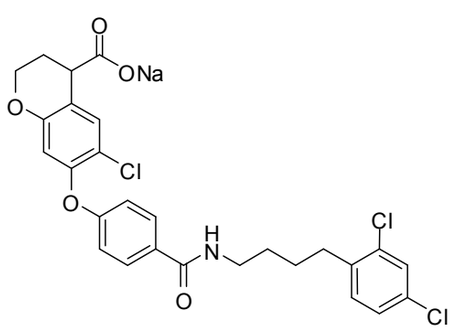


Paso A: Preparación de (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina: Preparada de acuerdo con los Pasos A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2,4-diclorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Paso B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 545,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 19

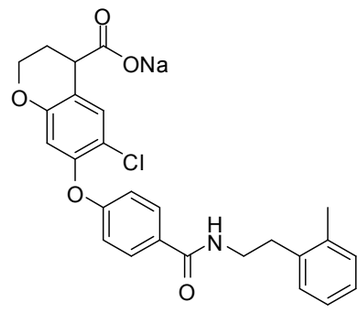
6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 17, sustituyendo (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio por (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio. MS (apci) m/z = 548,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 20

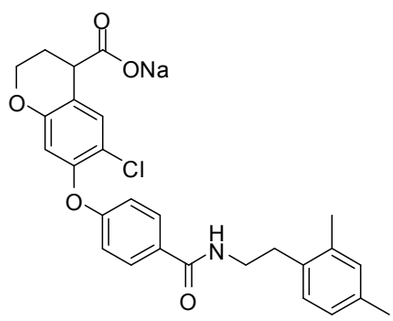
6-Cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2-metilfentilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 21

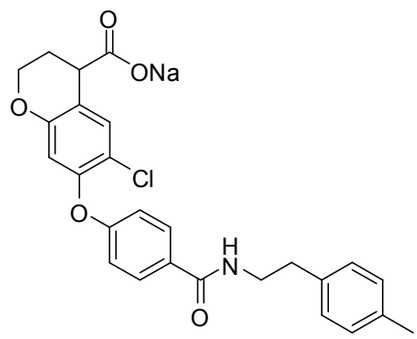
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2,4-dimetilfentilaina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 22

6-Cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



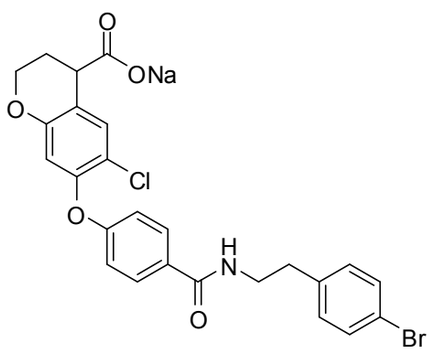
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenxoi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)roman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (34 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (47 mg, 0,24 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se agregó 4-metilfenetilamina (30 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 6-cloro-7-(4-(4-

metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (96 mg, 96% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-z(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 494,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 23

7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



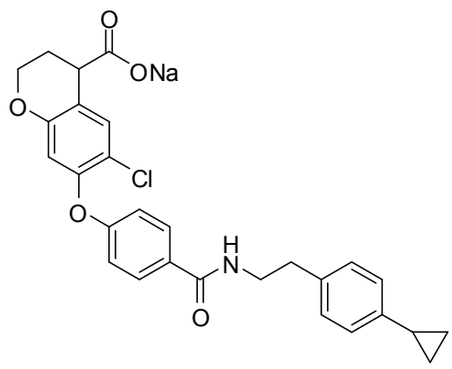
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 22, paso A, sustituyendo 4-bromofenetilamina por 4-metilfenetilamina (2,70 g, 95% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del

Ejemplo 12, sustituyendo 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 530,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 24

6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



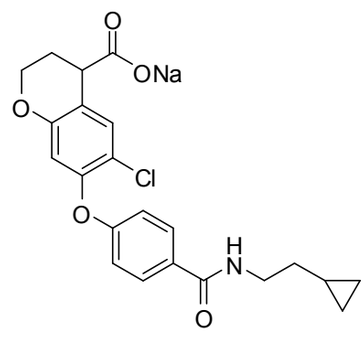
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-4-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmol) en tolueno (6 mL) a temperatura ambiente se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (0,64 g, 3,0 mmol), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,17 g, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,045 g, 0,20 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de

nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 70/30 hexanos/acetato de etilo y dio 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0,24 g, 46% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 25

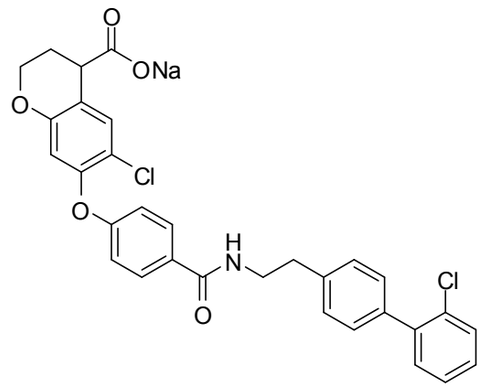
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-ciclopropiletiamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 416,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 26

6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

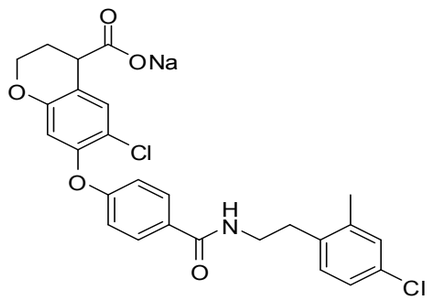


Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)eticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,17 g, 1,1 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4 mL) y metanol (2 mL) se agregó fluoruro de cesio (0,30 g, 2,0 mmol), luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,035 g, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 80/20 hexanos/acetato de etilo, y dio 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (0,35 g, 59% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(2-(2'clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 562,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 27

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



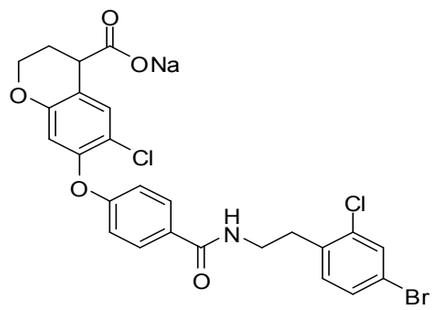
Paso A: Preparación de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno: Una mezcla de 4-cloro-2-metilbenzaldehído (1,56 g, 10,1 mmol), clorhidrato de metilamina (0,44 g, 6,5 mmol) y acetato de sodio (0,53 g, 6,5 mmol) en nitrometano (4 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 mL) y diclorometano (40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido marrón claro (1,87 g, 94% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina: Una solución de 4-cloro-2-metil-1-(3-nitrovinil)benceno (1,83 g, 9,26 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) se enfrió a 0° en un baño de hielo, y se agregó una solución 1M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofuran (37 mL, 37 mmol), gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 2 horas 30 minutos, luego se enfrió de la siguiente manera: se agregó agua (1,5 mL) gota a gota y después de agitar durante 5 minutos, se agregó una solución 1M de hidróxido de sodio (1,5 mL). Después de agitar durante otros 15 minutos, se agregó agua (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media. El precipitado recogido se lavó con acetato de etilo (60 mL). El filtrado y el lavado combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina como un aceite marrón (1,17 g, 75% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 500,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 28

7-(4-(4-Bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-Bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución agitada de 4-bromo-2-clorobenceno (6,50 mL, 48,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,51 g, 2,1 mmol) en tetracloruro de carbono (80 mL) se agregó N-bromosuccinimida (43,3 g, 243 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, y dio 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro (17,7 g, 100% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-bromo-2-clorobenzaldehído: Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,7 g, 48,7 mmol) en etanol (25 mL) se agitó y se calentó a reflujo, y se agregó una solución de nitrato de plata(I) (77,4 g, 456 mmol) en agua (55 mL) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de bromuro de plata inmediatamente después del agregado. Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de enfriar a

temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con cloroformo (200 mL) y el material insoluble se lavó con cloroformo (2 x 200 mL). Las tres capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con agua (250 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y dieron 4-bromo-2-clorobenzaldehído (10,0 g, 99% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno: Preparado de acuerdo con el método del Paso A del Ejemplo 27, sustituyendo 4-bromo-2-clorobenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído.

Paso D: Preparación de 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamida: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,29 g, 13 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (3,4 mL, 27 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se hizo burbujear gas argón a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (0,88 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL) se agregó gota a gota durante 4 minutos con agitación a temperatura ambiente. la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con metanol (20 mL). El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre 20% de hidróxido de potasio

(40 mL) y diclorometano (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo claro (0,75 g, 95% de rendimiento).

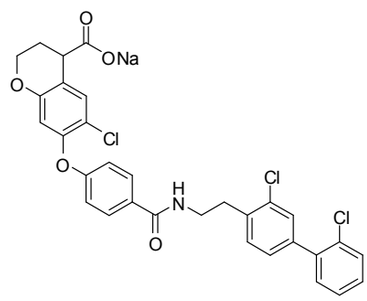
Paso E: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1,15 g, 3,05 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,51 g, 3,4 mmol) y 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina (0,75 g, 3,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (0,70 g, 3,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). El agregado de 1M ácido clorhídrico (20 mL) permitió la separación de capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 75/25 hexanos/acetato de etilo y dio 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (1,10 g, 60% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 12,

sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-67-clorocoman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 29

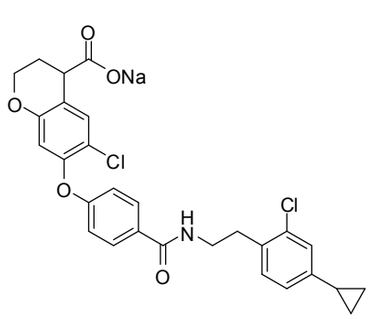
6-Cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato. MS (apci) m/z = 596,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 30

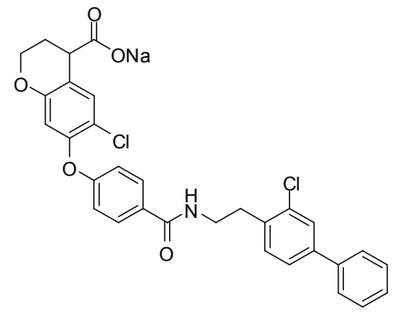
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 526,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 31

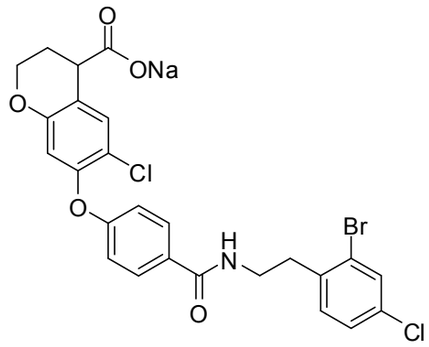
6-Cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo y sustituyendo ácido fenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico. MS (apci) m/z = 562,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 32

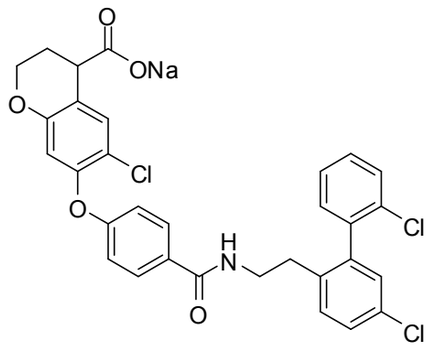
7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 28, sustituyendo 2-bromo-4-clorotolueno por 4-bromo-2-clorotolueno. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 33

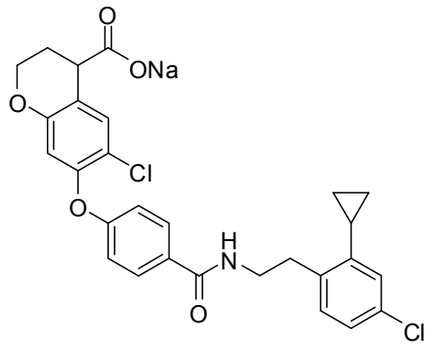
6-Cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con e método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 596,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 34

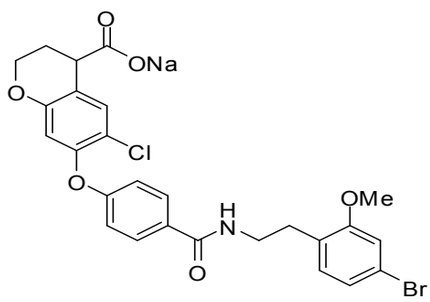
6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 525,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 35

7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



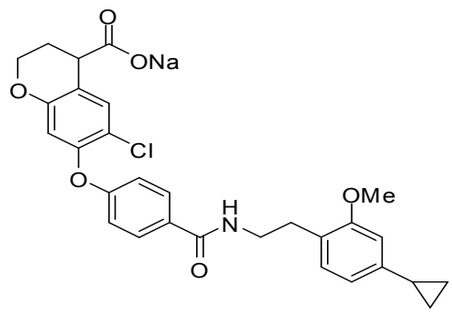
Paso A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (96%, 3,38 g, 16,0 mmol) en metanol (35 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (4,02 mL, 17,6 mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se dividió entre diclorometano (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95:5 hexanos/acetato de etilo y dio 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco (2,13 g, 62% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 4-bromo-2-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 559,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 36

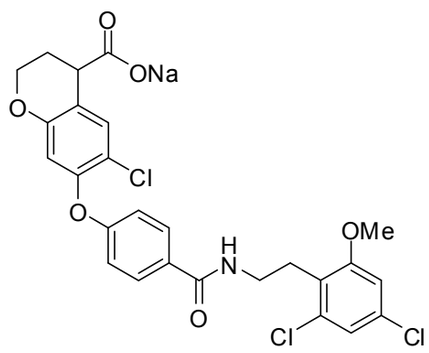
6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 37

6-Cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

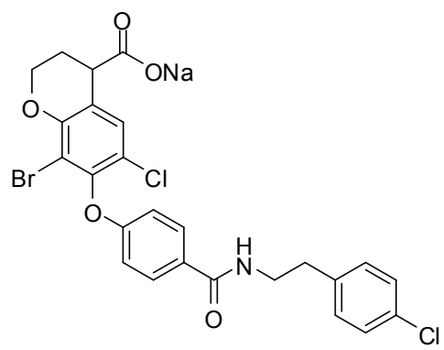


Paso A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 2,3-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (1,85 g, 9,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (1,47 g, 10,7 mmol) y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yodometano (2,42 mL, 38,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 mL). Después de agitar durante 10 minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío y dio 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco (1,93 g, 97% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 549,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 38

8-Bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Paso A: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (5,14 g, 20,0 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) a temperatura ambiente se agregó bromo (1,2 mL, 24 mmol), en porciones iguales, esperando 30-60 segundos entre cada agregado para que se descargue el color del bromo. Después de terminar el agregado, la solución se concentró y el residuo se concentró desde tolueno, luego se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y 5% de bisulfito de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, luego se agitó con carbón activado (2 g) a temperatura ambiente durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio y el filtrado se concentró y dio 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (6,05 g, 90% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etio: A una solución de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,9 mmol) y 4-fluoro-3-nitrobenzoato de

terc-butilo (3,16 g, 13,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (66 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (2,64 g, 19,1 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 90°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador que contiene agua (600 mL). Se agregó cloroformo (300 mL), luego ácido clorhídrico 1M (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo y dio 8-bromo-7-(4-(terc-buutoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio amarillo claro (4,33 g, 65% de rendimiento).

Paso C: <u>Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo:</u> A una solución de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente se agregó polvo de zinc (4,70 g, 71,8 mmol), luego solución de cloruro de amonio saturado (7,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio para eliminar los sólidos de zinc insolubles, y los sólidos se lavaron dos veces con tetrahidrofurano. El filtrado y lavados combinados se concentraron para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano, y el residuo se dividió entre acetato de

etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio marrón claro (1,61 g, 85% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentó en un baño de aceite colocado a 70°C. Se agregó nitrito de isobutilo (0,90 mL, 7,6 mmol) y a la solución agitada resultante a 68°C se agregó una solución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,6 g, 6,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL), gota a gota durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. La solución roja resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (600 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con 1M ácido clorhídrico (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 96/6 a 85/15 hexanos/acetato de etilo y dio 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite naranja (0,27 g, 17% de rendimiento).

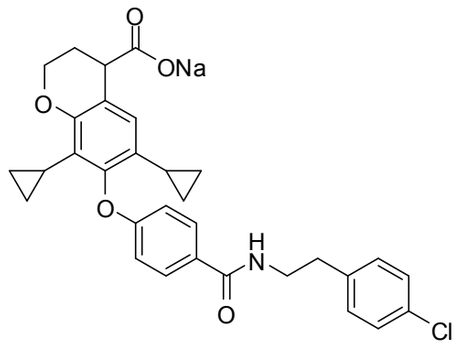
Paso F: Preparación de ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: A una solución

agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,51 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el sólido vítreo residual se redisolvió en acetato de etilo (2 mL). Se agregaron hexanos (10 mL) y después de mezclar durante algunos minutos, el producto se solidificó. La mezcla se concentró y dio ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico como un polvo marrón claro (0,23 g, 99% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y sustituyendo 3-(4-clorofenil)etanamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 39

7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio



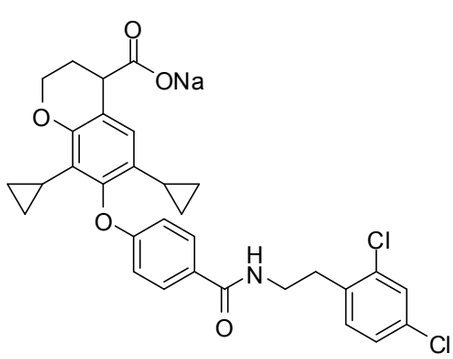
Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo:

-A una solución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 38, Paso B; 0,56 g, 1,0 mmol) en xilenos (6 mL) se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (1,27 g, 6,0 mmol), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,34 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,045 g, 0,20 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 140°C bajo el balón de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio amarillo claro (0,24 g, 46%).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 532,2 (M+2H-Na).

Ejemplo 40

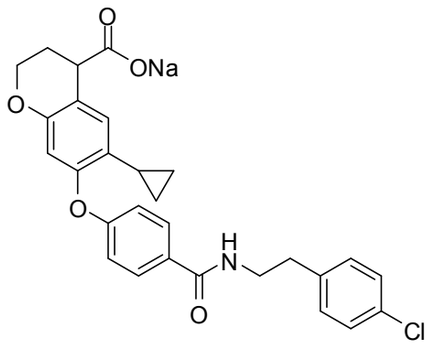
6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 39, sustituyendo 2-(2,3-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 566,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 41

7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 38, sustituyendo 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo.

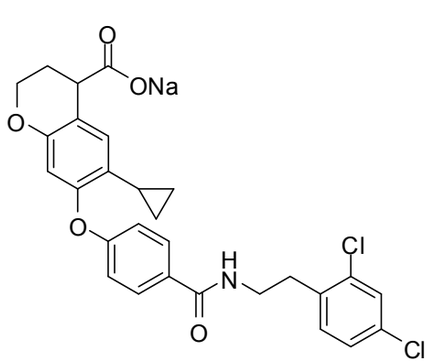
Paso B: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,38 g, 2,89 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó sucesivamente agua (0,75 mL), fosfato de potasio (3,06 g, 14,4 mmol), triciclohexilfosfina (0,32 g, 1,16 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,74 g, 8,7 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,13 g, 0,58 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 110°C bajo el globo de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El

residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95/5 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,39 g, 28%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 42

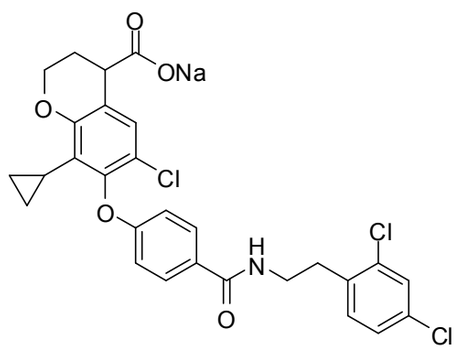
6-Ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 41, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 526,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 43

6-Cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,59 g, 1,05 mmol) en tolueno (6 mL) se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (0,67 g, 3,2 mmol), triciclohexilfosfina (0,12 g, 0,42 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,18 g, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y la matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,047 g, 0,21 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (20 mgL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 85/15 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-

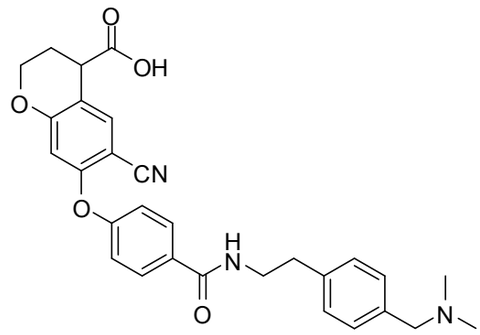
ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,28 g, 51%).

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Preparado de acuerdo con los Pasos C a E del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo.

Paso C: Preparación de 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con los Pasos E y F del Ejemplo 28, sustituyendo ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 560,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 44

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico: A una solución de clorhidrato del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (10,1 g, 49,6 mmol) en una mezcla de terc-butanol (licuado, 7% de agua, 150 mL) y 1M hidróxido de sodio (150 mL) a temperatura ambiente se agregó dicarbonato de ti-terc-butilo (13,0 g, 59,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo separado que contiene agua (250 mL) y se lavó con hexanos (2 x 250 mL). La capa acuosa se acidificó a pH<2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se formó se dejó agitar durante varios minutos, se recogió mediante filtración, se lavó con una cantidad pequeña de agua y se secó bajo vacío y dio ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico como un polvo blanco (12,4 g, 95% de rendimiento.

Paso B: Preparación de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo: Una solución 1M de complejo de borano y tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (100 mL, 100 mmol) se agregó directamente a ácido (4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico (12,4 g, 46,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante

1 hora, se enfrió cuidadosamente con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (10,0 g, 85% de rendimiento).

Paso C: Preparación de metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)bencilo: Una solución de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo (2,51 g, 9,90 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,9 mL, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,85 mL, 11 mmol)en varias porciones, y se continuó agitando en el baño durante 50 minutos. La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo separador que contiene acetato de etilo (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)bencilo como un sólido blanco blando (3,29 g, 100% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo: A una suspensión de metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxiarbonilamino)etil)bencilo (0,33 g, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (5,0 mL, 10 mmol). La mezcla resultante se

agitó en un baño de aceite colocado a 60°C durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 99/1 a 98/2 cloroformo/(90/10 metanol/hidróxido de amonio concentrado) y dio 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (0,15 g, 54% de rendimiento).

Paso E: Preparación de diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina: A una solución agitada de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,50 mmol) en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente se agregó 4M solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró y dio diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina como un sólido blanco (0,12 g, 98% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4-(dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una suspensión agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,10 g, 0,28 mmol), diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina (0,056 g, 0,31 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,13 g, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,4 mL) a temperatura ambiente se agregó N,N-

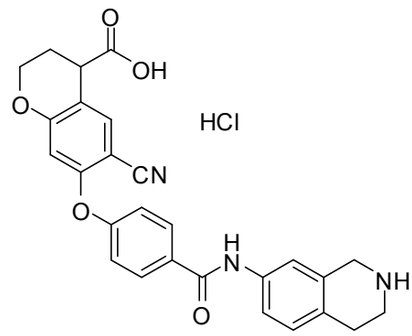
diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, luego se dividió entre agua (15 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 cloroformo/(90/10 metanol/hidróxido de amonio concentrado), y dio 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo como un una película incolora (0,083 g, 57% de rendimiento).

Paso G: Preperación de ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (83 mg, 0,16 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó 2M solución de hidróxido de sodio (0,40 mL, 0,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la solución se concentró, y el sólido residual se redisolvió en agua (5 mL). El pH se ajustó a 4,5 para precipitar el producto, y se agregó cloroformo (5 mL). Después de agitar la mezcla multifase durante varios minutos, el producto se separó como un aceite espeso en el costado del matraz. La mezcla de cloroformo/agua se decantó y el residuo se secó bajo vacío y dio ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico como un vidrio amarillo claro (23 mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

Ejemplo 45

Clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se enfrió ácido sulfúrico concentrado en un baño de hielo y sal a 0°C. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (98%, 19,6 g, 141 mmol) gota a gota en porciones durante 33 minutos, con la temperatura manteniéndose principalmente debajo de 20°C, pero con ocasionales excusiones breves a tan alta como 40°C. La mezcla resultante se enfrió nuevamente en un baño de hielo y sal a 0°C y se agregó nitrato de potasio sólido (15,7 g, 155 mmol) en porciones durante 60 minutos, manteniendo la temperatura principalmente debajo de 5°C con ocasionales breves excursiones a tan alta como 7°C. Después de que terminó el agregado, el baño se eliminó y la mezcla resultante se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se agregó cuidadosamente en porciones

pequeñas durante 2 horas a hidróxido de amonio concentrado (200 mL), se enfrió inicialmente en un baño de hielo y sal a -2°C. La mezcla resultante se diluyó con cloroformo (400 mL) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de amonio adicional para llevar el pH a 11. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 25 g de aceite rojo oscuro. Este aceite se redisolvió en etanol (100 mL) y a la solución agitada resultante se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mL). La mezcla formó inmediatamente un sólido. Se agregaron etanol adicional (100 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y después de agitar durante algunos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y se secó con aire. El precipitado se calentó al punto de ebullición con metanol (200 mL) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y en reposo toda la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó bajo vacío y dio clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido blancuzco (7,05 g, 23% de rendimiento).

Paso B: <u>Preparación de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tec-butilo:</u> A una suspensión agitada de clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7,00 g, 32,6 mmol) en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (9,55 mL, 68,5 mmol). A la solución resultante se agregó dicarbonato de di-terc-butilo

(7,83 g, 35,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y 1M ácido cítrico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (90 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (9,43 g, 104% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (9,4 g, 34 mmol) en etanol (150 mL) se trató con 10% de paladio sobre carbono (0,5 g) y la mezcla resultante sehidrogenó sobre un agitador de Parr a un presión inicial de 40 psi durante 30 minutos. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 75/25 hexanos/acetato de etilo y dio 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (6,6 g, 79% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-(4-(6-ciano-4-metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (86 mg, 0,24 mmol)

en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 0,6M de 7-aza-1-hidroxibenzotrizol en N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,30 mmol) y luego clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (51 mg, 0,27 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL). La solución resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 50°C durante 21 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 mL). Después de agitar durante algunos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con con 50/50 hexanos/acetato de etilo y dio 7-(4-6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite naranja (84 mg, 59% de rendimiento).

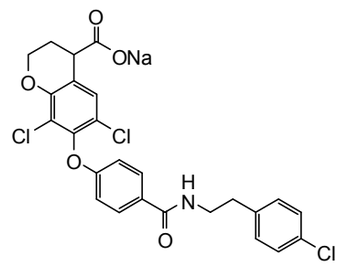
Paso E: <u>Preparación de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico:</u> A una solución agitada de 7-(4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se agregó 2M hidróxido de sodio (0,36 mL, 0,72 mmol). La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y 1M ácido clorhídrico (5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico como un aceite naranja (40 mg, 49% de rendimiento).

Paso F: Preparación de clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,070 mmol) en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Algún material oscuro se había separado de la mezcla de la reacción turbia, y el sobrenadante se concentró y dio clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un ácido tostado claro (30 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,2 (M+Cl).

Ejemplo 46

6,8-Dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (Preparación 1) (50 g, 94,79 mmol), diisopropilamina (2,72 ml, 15,58 mmol) y tolueno (500 ml) se agregó SO_2Cl_2 (16,43 ml, 204,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua y solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite crudo (60 g) se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 48,5 g del compuesto del título como un sólido (86%).

Paso B: Preparación de 4-fluoro-3-nitrobenceno de terc-butilo: A un recipiente de alta presión de 2L se agregaron ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (25 g, 135 mmol), di-t-butilacetal de dimetilformamida (162 ml, 675 mmol) y tolueno (200 ml). El recipiente se selló y se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a 100 mL de EtOAc y 100 ml de 1N HCl y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 1N HCl, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró

a través de un filtro de frita medio, y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradientes de hexanos) para proporcionar 5,1 kg del compuesto del título que se obtuvieron como un sólido amarillo (16%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (35 g, 120,22 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de terc-butilo (31,1 g, 128,93 mmol), K_2CO_3 (24,923 g, 180,33 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (500 mL) se purgó con Argón (que burbujeó a través de ella) durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de Argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 3 litros de agua. El pH se ajustó a pH 2 agregando HCl concentrado (4 x 10 mL). Precipitó un sólido cuando se usó HCl y se observó evolución de gas. La mezcla cruda se filtró y el sólido se disolvió en EtOAc (1 litro). La solución de EtOAc se lavó con 2N solución de HCl (200 ml), agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 64,1 g del compuesto del título como un sólido oscuro (104%).

Paso D: Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(ter-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo

(60,593 g, 120,22 mmol), THF (500 ml), y solución de NH_4Cl (500 ml) se purgó con Argón durante 10 minutos. Se agregó polvo de Zn (78,612 g, 120,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de Argón. La reacción fue ligeramente exotérmica. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró. El sólido filtrado se enjuagó con EtOAc (250 ml). El filtrado se transfirió a un embudo separador de 3L. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 45,6 g del compuesto del título como un aceite (79%).

Paso E: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: A un matraz de base circular de cuatro cuellos de 2L equipado con una termocupla, un condensador y un embudo de agregado se agregaron DFM (200 ml) y nitrito de isobutilo (30,8 ml, 260 mmol). La mezcla se calentó a 70°C. A una mezcla precalentada se agregó una solución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato (50,2 g, 104 mmol) en DMF (200 ml) durante un período de 15 minutos. La reacción fue ligeramente exotérmica y se observó evolución de gas. La mezcla se agitó a 70°C durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador que contiene 2 litros de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml, 2 x 2,50 ml).

Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml, 2 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 45 g del compuesto del título como un aceite muy viscoso (93%).

Paso F: Preparación de ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico:

7-(4-(terc-Butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo (45,1 g, 96,5 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (100 ml) lentamente a la solución. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 100 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 40,3 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (102%).

Paso G: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

Ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (22,96 g, 55,832 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y DMF (0,2 ml). Se agregó cloruro de oxalilo (8,6 ml, 98,585 mmol) lentamente durante un período de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida. Se agregó diclorometano

seco (200 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 2-(4-clorofenil)etilamina (8,5413 ml, 61,415 mmol) y diisopropiletilamina (11,701 ml, 66,999 mmol) consecutivamente a la mezcla. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla cruda se lavó con 1N HCl (100 ml) de agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel de GF, y se concentró y proporcionó 30,1 g de un sólido marrón claro después de secar bajo alto vacío durante 2 horas. El sólido crudo se recristalizó desde EtOAc-hexanos caliente y proporcionó 26,8 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (87%).

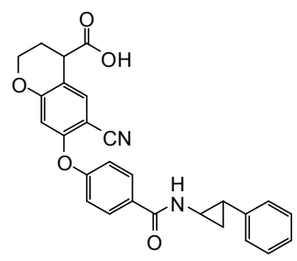
Paso H: Preparación de ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (26,8 g, 48,83 mmol) se disolvió en EtOH de prueba 200 (50 ml). Se agregó una solución de NaOH 6N (12,21 ml, 73,25 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador. Se agregó una solución HCl 1N (97,66 ml, 97,66 mmol) a embudo separador y se agregó EtOAc (100 ml). La mezcla se agitó y estuvo en reposoo para la separación de capas. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y proporcionó 28 g de sólido marrón espumoso después de secar bajo alto vació. El sólido crudo se recristalizó desde THF-

hexanos y proporcionó 22,8 kg del compuesto del título como un sólido blanco (89%).

Paso I: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)rroman-4-carboxílico (22,78 g, 43,26 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se agregó una solución de NaOMe 0,5M en MeOH (86,52 ml, 43,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. Se obtuvo un sólido marrón claro muy espeso. El sólido crudo se trató con EtOH-hexanos y se filtró y proporcionó 23,4 g del compuesto del título como un sólido blanco (99%). MS (apci) m/z = 520,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 47

Ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxílico



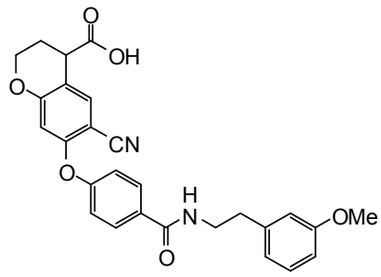
Paso A: Preparación de 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman—7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (21,8 mg, 0,0617 mmol) en diclorometano (1

ml) con una gota de DMF se agregó cloruro de oxalilo (2M de diclorometano (0,0370 ml, 0,0740 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 0,5 hora a temperatura ambiente. se agregaron trietilamina (28,11 mg, 0,1542 mmol) consecutivamente a la mezcla. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y proporcionó 25,9 mg del compuesto del título como una película delgada (90%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxílico: 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (25,9 mg, 0,0663 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) y se agregó una solución de LiOH monohidratado 1M en agua (0,111 ml, 0,111 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregaron unas gotas de ácido trifluoroacético a la mezcla y la mezcla se purificó sobre gel de sílice (MeOH) en gradiente de diclorometano con 1% de ácido acético) y proporcionó 7,7 mg del compuesto del título como una película delgada (30%). MS (apci) m/z = 453,0 (M-H).

Ejemplo 48

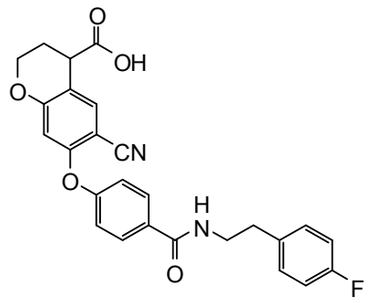
Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 2-fenilciclopropamina en el paso A para proporcionar 9,3 mg del compuesto del título (72%). MS (apci) m/z = 470,9 (M-H).

Ejemplo 49

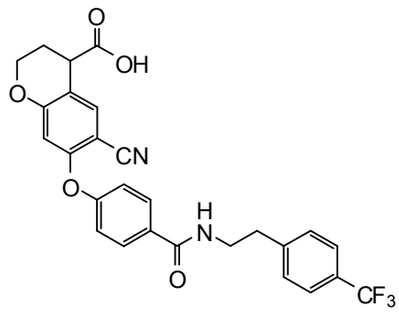
Ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 4-fluorofenetilamina por 2-fenilciclopropilamina en el Paso A para proporcionar 8,7 mg del compuesto del título (70%). MS (apci) m/z = 458,7 (M-H).

Ejemplo 50

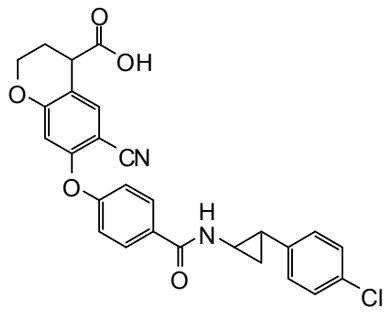
Ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 4-trifluorometilfenetilamina por 2-fenilciclopropilamina en el Paso A, para proporcionar 5,0 mg del compuesto del título (47%).

Ejemplo 51

Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo: A una mezcla de 4-cloroestireno (1,20 ml, 10,0 mmol), $Rh_2(OAc)_4$ (0,221 g, 0,500 mmol) y tolueno (20 ml) se agregó diazoacetato de etilo (1,09 ml, 10,50 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 0,216 g del compuesto del título como un aceite (9%).

Paso B: Preparación de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico: 2-(4-clorofenil)-ciclopropanocarboxilato de etilo (0,210 g, 0,935 mmol) se colocó en un matraz de 50 mL y se disolvió en EtOH (5 ml). Se agregó NaOMe en MeOH (25%, 0,808 g, 3,74 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó durante 17 horas bajo reflujo y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (3,74 ml, 3,74 mmol). El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N (10 ml) a pH 1 y precipitó un sólido desde la solución. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron y se proporcionaron 181 mg del compuesto del título como un sólido (98%). El sólido crudo se usó en el paso siguiente sin nueva purificación.

Paso C: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo: Una mezcla de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,509 mmol), difenilfosforil azida (0,1209 ml, 0,559 mmol), trietilamina (0,106 ml, 0,763 mmol), y t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución de K_2CO_3 (10 ml). La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío durante 17 horas y proporcionó 300 mg de de un sólido marrón claro. El sólido crudo se purificó sobre gel de sílice

(EtOAc en gradiente de hexanos) y se proporcionan 64,7 mg del compuesto del título como un sólido (47,5%).

Paso D: Preparación de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina: 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (51,9 mg, 0,1938 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (0,4846 ml, 1,938 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo precipitó un sólido blanco desde la solución. La mezcla cruda se concentró y se repujó con EtOAc (2 x 10 ml). El sólido fino residual se secó bajo alto vacío y se proporcionaron 39,2 mg del compuesto del título como un sólido (99%).

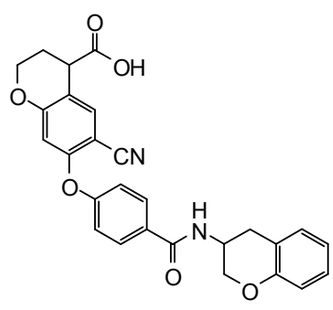
Paso E: Preparación de 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,041 g, 0,116 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0245 g, 0,128 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0195 g, 0,128 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Una mezcla de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina (0,0261 g, 0,128 mmol) y trietilamina (0,0809 ml, 0,580 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó a la mezcla ácida activada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se

purificó directamente sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y se proporcionaron 50,7 mg del compuesto del título como una película delgada (87%).

Paso F: Preparación de ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((2-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (50,7 mg, 0,101 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (0,202 ml, 0,202 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregó HCl (4M en dioxano) (0,0756 ml, 0,302 mmol) en la mezcla. La solución se agitó durante otros 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 47 mg del compuesto del título como un sólido (95%). MS (apci) m/z = 486,7 (M-H).

Ejemplo 52

Ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

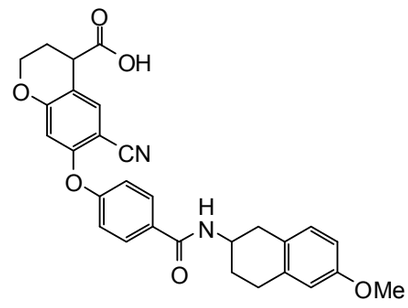


Paso A: Preparación de 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-comeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0308 g, 0,0871 mmol), clorhirato de 1-(3-(dimetilamino)propil-3-etil-carbodiimida (0,01838 g, 0,0958 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0146 g, 0,095 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una mezcla de clorhidrato de croman-3-amina (0,01780 g, 0,09589 mmol), trietilamina (0,06075 ml, 0,435 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó al ácido activado y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y se proporcionaron 27,6 mg del compuesto del título como una película espumosa (65%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (27,6 g, 0,0570 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (114 μL, 0,114 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (42,7 μL, 0,171 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 212 mg del compuesto del título como un sólido blanco (79%). MS (apci) m/z = 471,0 (M+H).

Ejemplo 53

Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

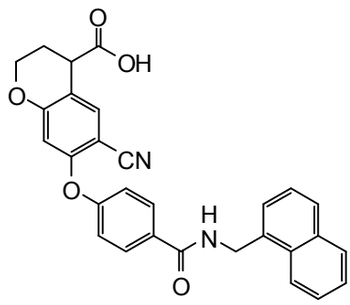


Paso A: Preparación de 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbamoil)-croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0297 g, 0,0841 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0177 g, 0,0925 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0142 g, 0,0925 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una mezcla de clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (0,0197 g, 0,0924 mmol), trietilamina (0,0585 ml, 0,4203 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó al ácido activado y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y se proporcionaron 29,5 mg del compuesto del título como una película espumosa (69%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)-rcoman-4-carboxílico: 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato (29,5 mg, 0,0576 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (115 µl, 0,115 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (43,2 µl, 0,173 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 28,9 mg del compuesto del título como una película delgada (100%). MS (apci) m/z = 499,1 (M+H).

Ejemplo 54

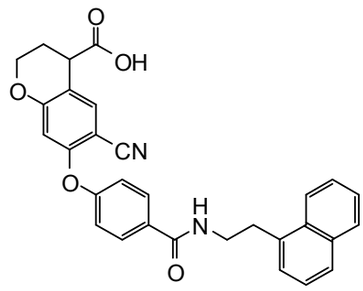
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo naftalen-1-ilmetanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporionar 22,9 mg del compuesto del título como una película delgada (92%). MS (apci) m/z = 476,8 (M-H).

Ejemplo 55

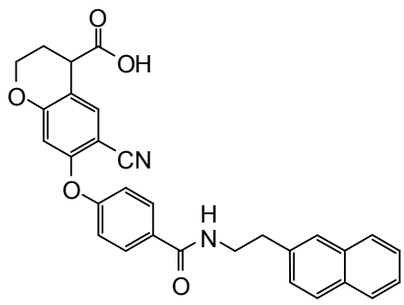
Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-1-il)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 24,1 mg del compuesto del título como una película delgada (86%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 56

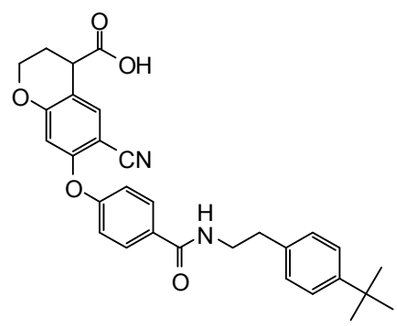
Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con le Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por clorhidrato de cromeno-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A, para proporcionar 8,4 mg del compuesto del título como una película delgada (49%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 57

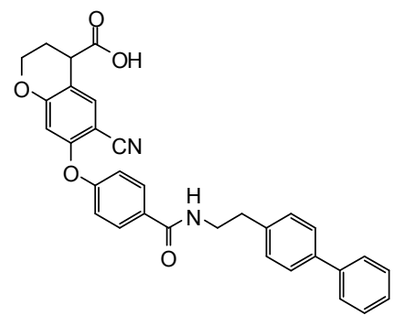
Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(4-terc-butilfenil)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 18 mg del compuesto del título como una película delgada (77%). MS (apci) m/z = 499,1 (M-H).

Ejemplo 58

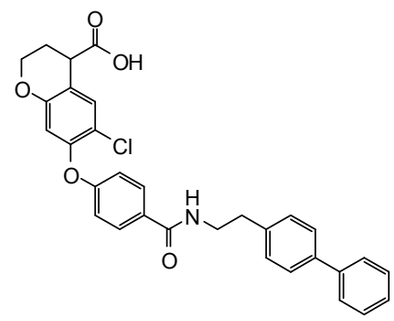
Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(bifenil-4-il)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 32,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 59

Ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-3-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmoL) en diclorometano (1 ml) y una gota de DFM se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (72,985 µl, 0,145 mmol) a temperatura ambiente. Se observó la evolución de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 2-(bifenil-4-il)etanamina (27,488 mg, 0,139 mmol) y trietilamina (36,992 µl, 0,265 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) para proporcionar 62,5 mg del compuesto del título como un sólido (85%).

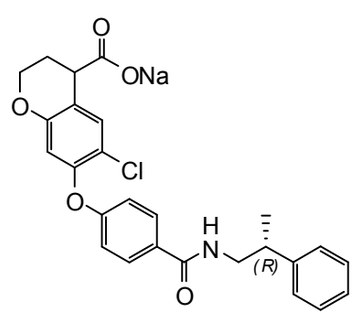
Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-(Bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)6-cianocroman-4-carboxilato de etilo (62,5 mg, 0,1124 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (224,8 µl, 0,2248 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a

temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con una solución 1M de HCl (400 µl, 0,400 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH) en diclorometano con un 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 48,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (42 mg, 0,07955 mmol) se disolvió en MeOH-THF (1 ml-1 ml). Se agregó una solución 0,5 M de NaOMe en MeOH (159,1 µl, 0,0795 mmol) y la mezcla se agitó durante pocos minutos. La mezcla cruda se concentró y se repujó con EtOAc y diclorometano para proporcionar 44,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (102%). MS (apci) m/z= 528,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 60

6-Cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

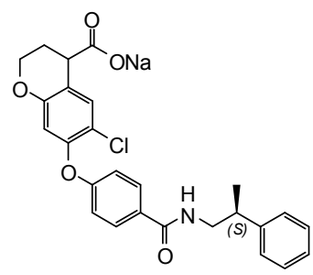


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 78,1 mg del compuesto del título como un

un sólido blanco (99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 61

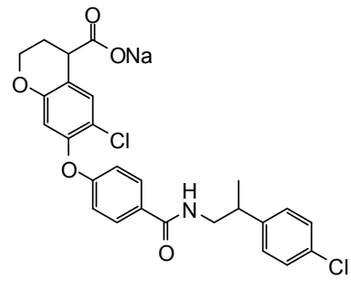
6-Cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo (S)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 78,7 mg del compuesto del título como un sólido blanco (97%). %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 62

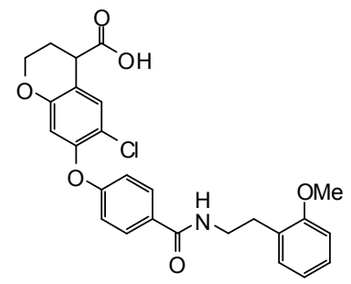
6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo una sal de HCl de p-cloro-□-metil-fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en paso A para proporcionar 92,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,41 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 63

6-Cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

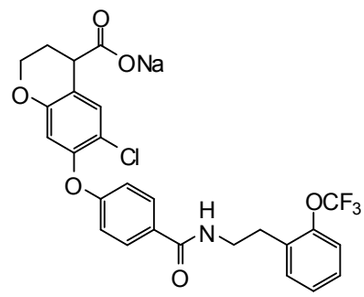


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-metoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso

A para proporcionar 38,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (107%). MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 64

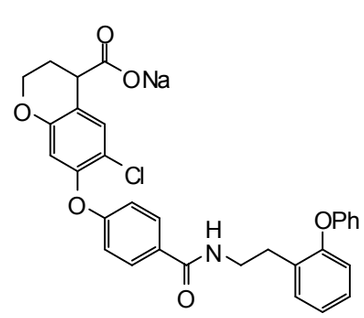
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-(trifluorometoxi) fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 46 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 65

6-Cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

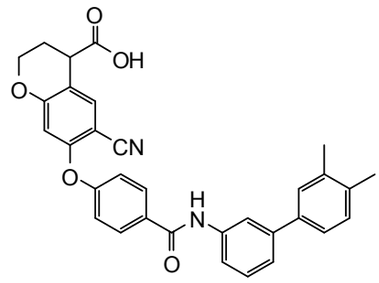


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-fenoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso

A para proporcionar 48,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (111%). MS (apci) m/z = 544,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 66

Ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



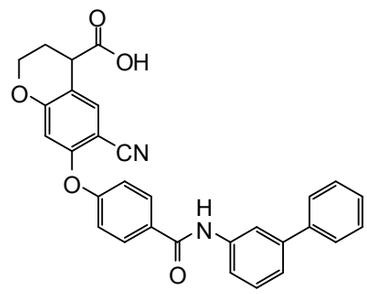
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,1415 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (32,55 mg, 0,170 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (26,01 mg, 0,170 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agregó clorhidrato de 3',4'-dimetilbifenil-3-amina (39,69 mg, 0,170 mmol) y trietilamina (98,62 µl, 0,707 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexano) para proporcionar 36 mg del compuesto del título como una película delgada (48%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-

Ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (36 mg, 0,06759 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (135,2 µl, 0,135 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (50,7 µl, 0,203 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 31 mg del compuesto del título como una película delgada (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 67

Ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



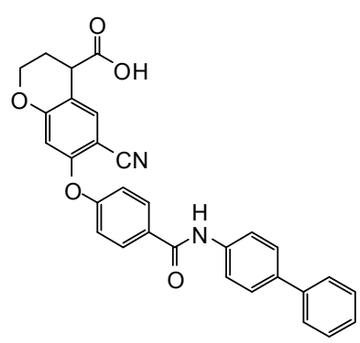
Paso A: Preparación de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,142 mmol) y una gota de DMF en diclorometano (2 ml) se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano)(84,91 µl, 0,170 mmol) a temperatura ambiente. Se observó la evolución de gas. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron bifenil-3-amina (28,74 mg, 0,170 mmol) en diclorometano (1 ml) y

trietilamina (59,172 µl, 0,424 mmol) al ácido activado. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 55,6 mg del compuesto del título como una película delgada (78%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: A una solución de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (55,6 mg, 0,1102 mmol) en THF (2 ml) se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (220,4 µl, 0,2204 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. la mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (82,65 µl, 0,331 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 40,4 mg del compuesto del título como una capa delgada (75%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 68

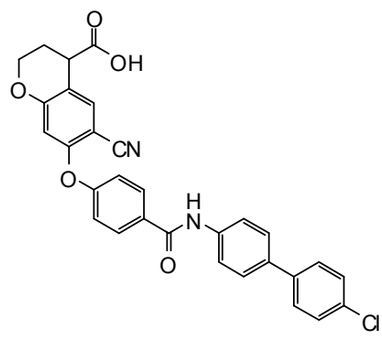
Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo bifenil-4-amina por bifenil-3-amina para proporcionar 41,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (88%). MS (apci) m/z = 489,3 (M-H).

Ejemplo 69

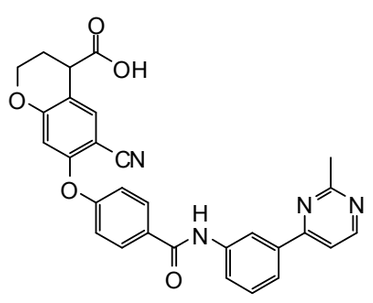
Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo 4'-clorofibenil-4-amina por bifenil-3-amina para proporcionar 40,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 522,8 (M-H).

Ejemplo 70

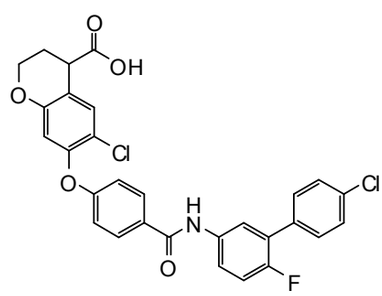
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo 3-(2-metilpirrimidin-4-il)anilina por bifenil-3-amina para proporcionar 51,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Ejemplo 71

Ácido 6-cloro-7-(4-(4'cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



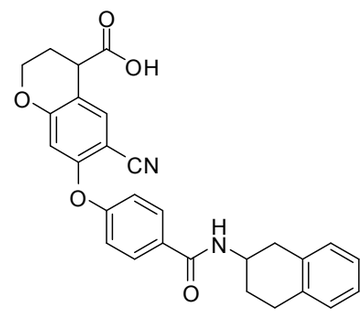
Paso A: Preparación de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (0,214 g, 0,569 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agregó una gota de DMF. A la mezcla se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (0,313 ml, 0,626 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (0,113 g, 0,597 mmol) y trietilamina (0,158 ml, 1,138 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó a la solución de cloruro de ácido. La mezcla se agitó durante 0,5 hora y la mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 0,2656 g del compuesto del título como un sólido blanco (85%).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato (54,8 mg, 0,0998 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (20,299 mg, 0,129 mmol), Na_2CO_3 (31,75 mg, 0,299 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,769 mg, 0,0049 mmol), agua (0,1 ml) y tolueno (1 ml) en un frasco se purgó con Argón durante algunos minutos y se calentó durante 17 horas a 125°C. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 42,4 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (71%).

Paso C: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorofenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de etilo (41,4 mg, 0,07133 mmol), una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (142,7 µl, 0,1427 mmol) y THF (1 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 1M HCl (214,0 µl, 0,2140 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 32,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (83%). MS (apci) m/z= 552,1 (M+H).

Ejemplo 72

Ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



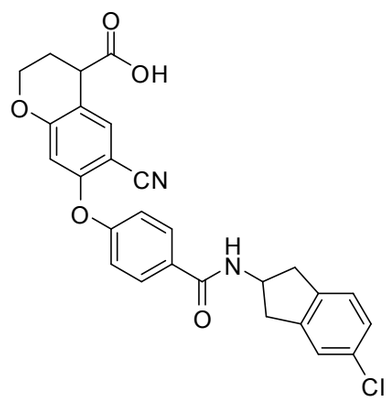
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (10 mg, 0,028 mmol) se diluyó con DCM (500 µl) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (0,017 ml, 0,034 mmol) y 1 gota de DMF. Después de agitar durante 30 minutos, se agregaron 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (8,3 mg, 0,057 mmol) y DIEA (0,020 ml, 0,11 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se cargó directamente sobre un cartucho biotage 12i y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo para dar 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 73% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,021 mmol) se diluyó con THF (500 µl) y luego se agregó NaOH (0,12 ml, 0,12 mmol) y metanol (100 µl). Después

de agitar durante 1 hora, l reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (3,0 mg, 31% de rendimiento). MS (ESI) = 469,0 (M + H).

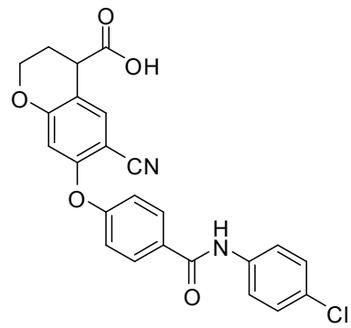
Ejemplo 73

Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 489,0 (M+H).

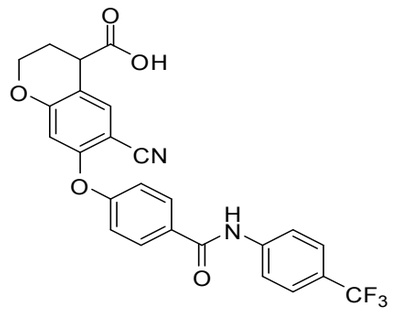
Ejemplo 74



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 4-cloroanilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 448,9 (M+H).

Ejemplo 75

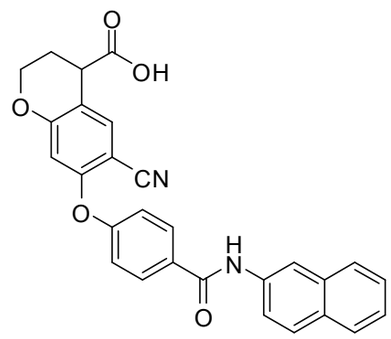
Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del ejemplo 72, sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 482,9 (M+H).

Ejemplo 76

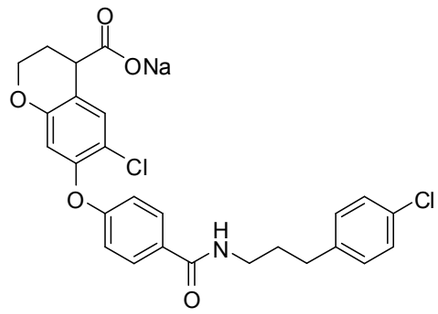
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo naftalen-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 464,9 (M+H).

Ejemplo 77

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-Cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (67 mg, 0,18 mmol) se diluyó con DCM (1 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (2M) (98 µl, 0,20 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se agregaron 3-(4-clorofenil)propan-1-amina (33 mg, 0,20 mmol) y DIEA (68 µl, 0,39 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 25 y

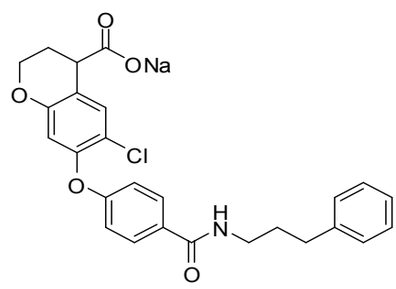
se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 76& de acetato de etilo/hexanos y dio 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmol, 85% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmol) se diluyó con THF (1 ml) y luego se agregó NaOH (757 µl, 0,76 mmol) y etanol (500 µl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_3$, se filtró y se concentró y dio ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol, 100% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol) se diluyó con THF (500 µl) y luego se agregó NaOMe (304 µl, 0,15 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida y dio ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,100 mmol, 66% de rendimiento). MS (ESI) = 500,2 (M-Na-2H).

Ejemplo 78

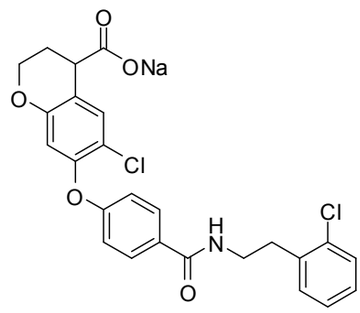
6-Cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-fenilpropan-1-amina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 455,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 79

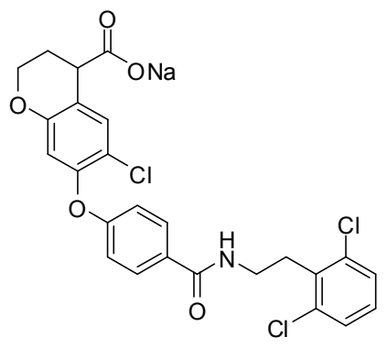
6-Cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-clorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 486,1 (M-Na-2H).

Ejemplo 80

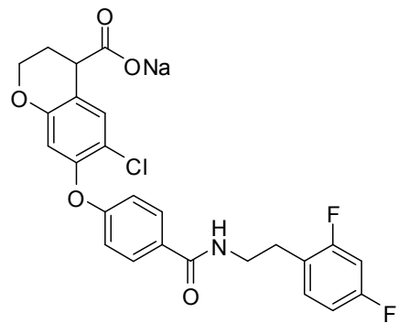
6-Cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,6-diclorofenil)etanamina por 4-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 520,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 81

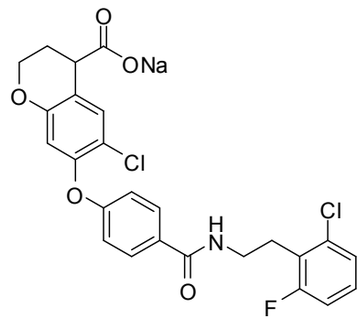
6-Cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,4-difluorofenil)etanamina por 3-(3-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 488,1 (M-Na-2H).

Ejemplo 82

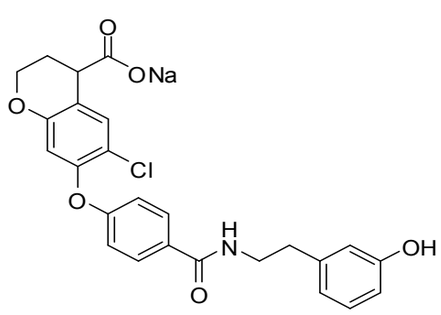
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-6-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,2 (M-Na-2H).

Ejemplo 83

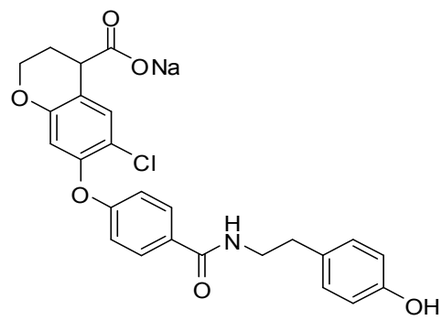
6-Cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 84

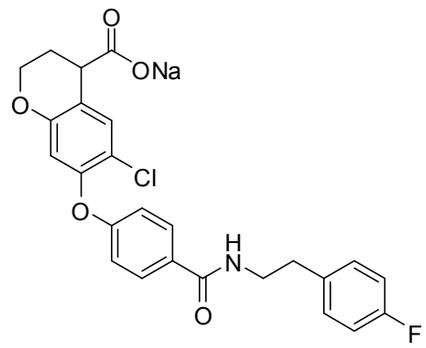
6-Cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 85

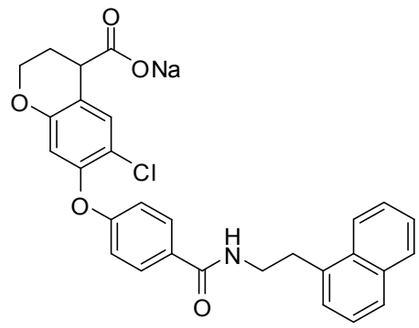
6-Cloro—7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) =473,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 86

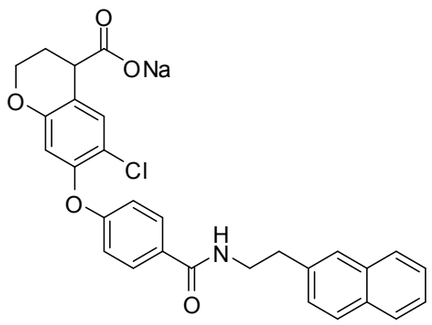
6-Cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-(naftalen-1-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 87

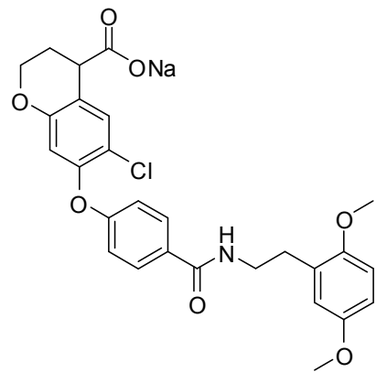
6-Cloro-7-(4-(2-naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método 77, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 88

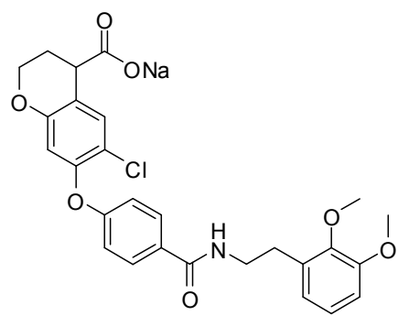
6-Cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,5-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 89

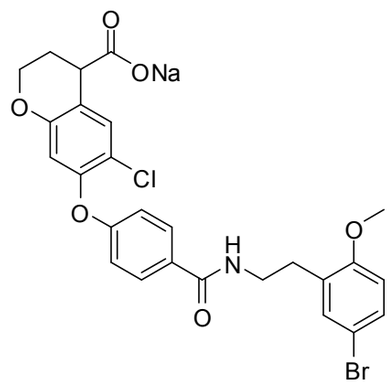
6-Cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejeplo 77, sustituyendo 2-(2,3-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na-2H).

Ejemplo 90

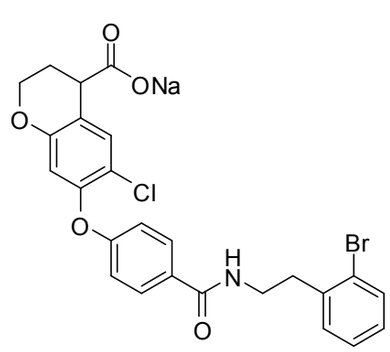
7-(4-(5-Bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(5-bromo-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 562,0 (M-Na-2H).

Ejemplo 91

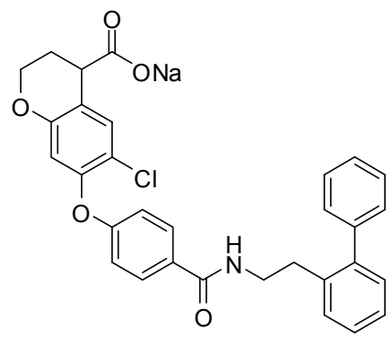
7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-bromofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil(propan-1-amina. MS (ESI) = 530,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 92

7-(4-(2-(Bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-bromofennetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(5-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (200 mg, 0,531 mmol) se diluyó con DCM (3 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (2M) (292 µl, 0,584 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 20 minutos, se agregaron 2-(2-bromofenil)etanamina (117 mg, 0,584 mmol) y DIEA (203 µl, 1,17 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se cargó directamente a un cartucho biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos y dio 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (268 mg, 0,480 mmol, 90,3% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 7-(4-(2-bromofennetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol, 79% de rendimiento), ácido fenilborónico (10 mg, 0,086 mmol), Na_2CO_3 (21 mg, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7,7 mg, 0,0066 mmol) se combinaron en un frasco, se diluyeron con dioxano (800

µl), se purgaron con argón, se sellaron y se calentaron a 110°C y se agitaron durante 12 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó directamente en un cartucho biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos a 70% de acetato de etilo/hexanos y dio 7-(4-(2-bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol, 79% de rendimiento).

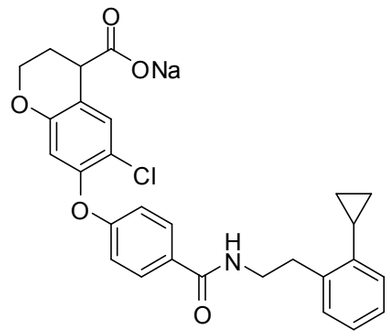
Paso C: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol) se diluyó con THF (1 ml) y luego se agregó NaOH (261 µl, 0,26 mmol) y etanol (500 µl). Después agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol, 94% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-7-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol) se diluyó con THF (500 µl, 0,049 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 12 horas y dio 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (15 mg, 0,028 mmol, 58%

de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) = 528,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 93

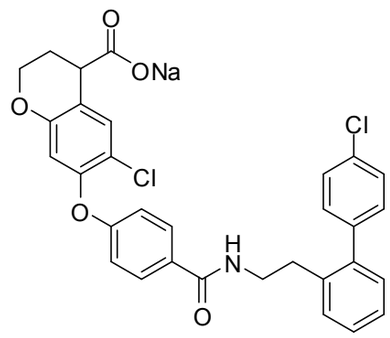
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido ciclopropilborónico. MS (ESI) =492,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 94

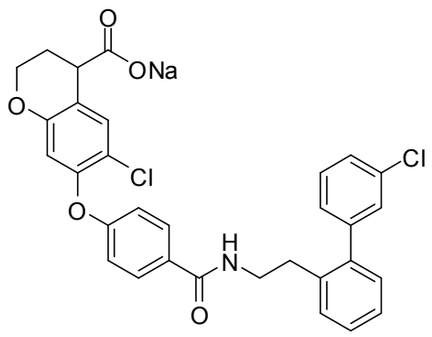
6-Cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 95

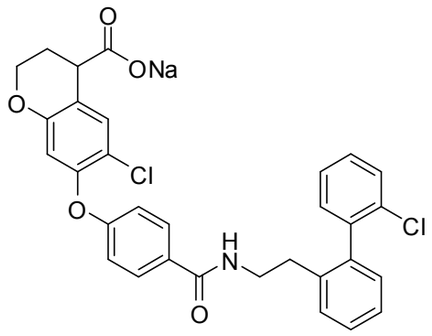
6-Cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 3-clorofenilborónico en el Paso B. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 96

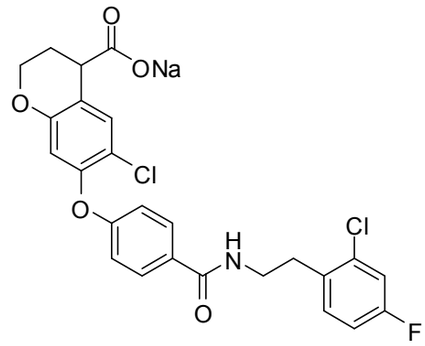
6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 2-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 93

6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

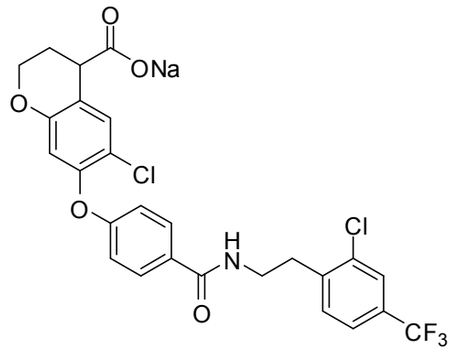


Paso A: Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)acetamida (400 mg, 2,13 mmol) se diluyó con THF (2 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (4264 µl, 4,26 mmol) gota a gota y la reacción se refluyó durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 160 µl de agua, 160 µl de 15% de NaOH, y 530 µl de agua. Después de agitar durante 30 minutos la reacción se filtró y se concentró. El material se purificó usando una columna biotage 25 eluyendo con 2% de NH_4OH / 10% de metanol / DCM y dio 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina (60 mg, 0,346 mmol, 16,2% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 98

6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído: 2-Cloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,43 mmol) se diluyó con tolueno (3 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se agregó DIBAL-H (4865 µl, 4,86 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 1 hora. La reaccción se calentó a 0°C y se agregó ácido acético (2 ml) y luego 10 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con sal de Rochelle, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho de biotage 25 corriendo un gradiente, 100% de hexanos a 20% de DCM/hexanos y dio 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmol, 78,8% de rendimiento) como un aceite transparente.

Paso B: Preparación de (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: 2-Cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmol) se diluyó con nitrometano (727 µl, 13,4 mmol) y luego se agregó clorhidrato de metileno (77,7 mg, 1,15 mmol) y sulfato de sodio (94,4 mg, 1,15 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho

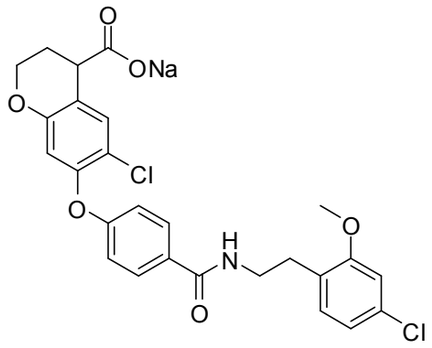
biotage 25 y eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 50% de acetato de etilo/hexanos y dio (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmol, 33,2% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: (E)-2-Cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmol) se diluyó con THF (1 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (2544 µl, 2,54 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 5 horas calentando a temperatura ambiente. la reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 100 µl de 15% de NaOH y 300 µl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se agregaron acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró y dio 2-(2-loro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (60 mg, 0,268 mmol, 41,1% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 554,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 99

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparaciónde 4-Cloro-2-metoxibenzaldehído: 4-Cloro-2-fluorobenzaldehído (300 mg, 1,89 mmol) se diluyó con NaOMe (3784 µl, 1,89 mmol) (solución en metanol), se calentó a 50°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró a la mitad y se cargó directamente en un cartucho biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos y dio 4-cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmol, 77,5% de rendimiento).

Paso B: Preparación de (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: 4-Cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmol) se diluyó con nitrometano (556 µl, 10,3 mmol) y luego se agregó clorhidrato de metilamina (59,4 mg, 0,879 mmol) y acetato de sodio (72,1 mg, 0,879 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos y dio (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15 mmol, 78,3% de rendimiento).

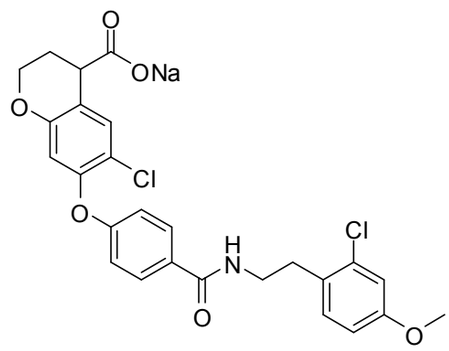
Paso C: Preparación de 2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etanamina: (E)-4-Cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15

mmol) se diluyó con THF (1 ml) colocado bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (4588 µl, 4,59 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 174 µl de agua, 174 µl de 15% de NaOH y 522 µl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se agregaron acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró y dio 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (160 mg, 0,862 mmol, 75% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 100

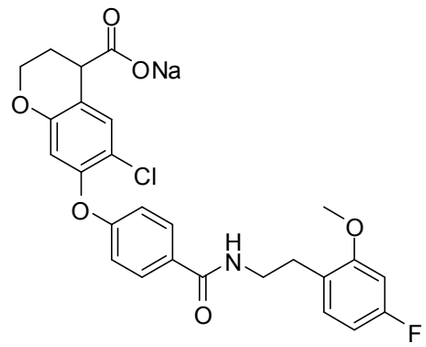
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2-cloro-4-fluorobenzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 101

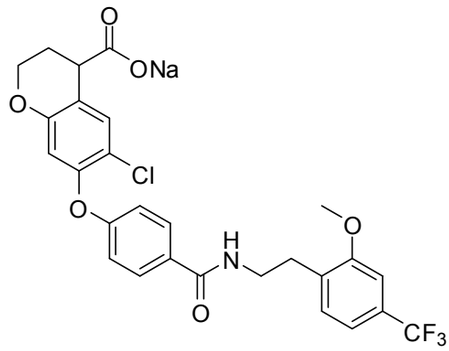
6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2,4-difluorobenzaldehído por 2-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 500,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 102

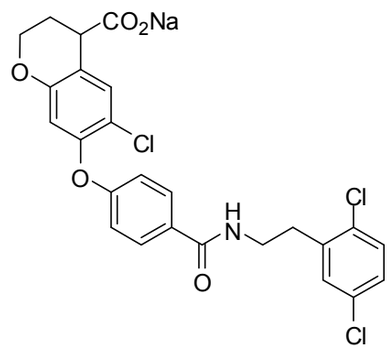
6-Cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 550,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 103

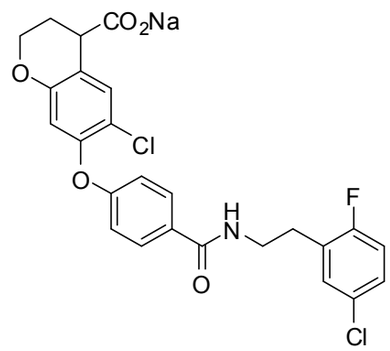
6-Cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 2,5-diclorofenetil amina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na).

Ejemplo 104

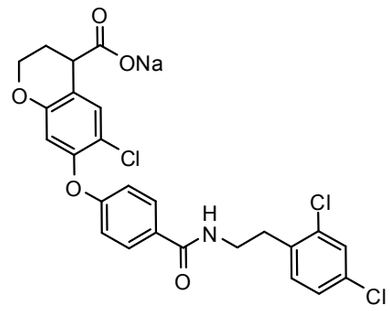
6-Cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2-fluorofenetil amina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 502 (M+2H-Na).

Ejemplo 105

6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico se disolvió en 700 mL de diclorometano que contiene 8 gotas de DMF y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de oxalilo (31 ml, 355 mmol) como una solución en 10 ml de diclorometano gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de la reacción entre 8°C y 11°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la solución se enfrió a 0°C y se agregó 2,4-diclorofenetil amina (55 ml, 365 mmol) como una solución en 20 ml de diclorometano gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. A la suspensión de color crema, espesa resultante se agregó diisopropil etil amina (170 ml, 402 mmol) gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de la reacción debajo de 10°C. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con 2 L de diclorometano y se lavó consecutivamente con tres porciones de 500 ml de 1N HCl, dos porciones de 500 ml de agua y dos porciones de 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 178 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo

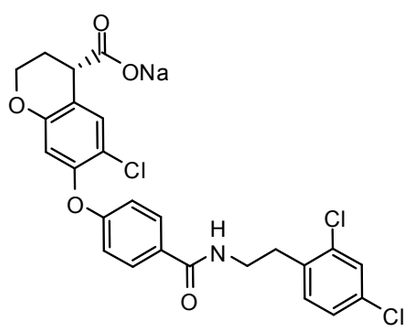
crudo. El material crudo se suspendió en acetato de etilo caliente, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron lavando con 20% de acetato de etilo en hexanos. Los sólidos blancos se secaron bajo vacío y dieron 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (145 g, 80% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,68(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

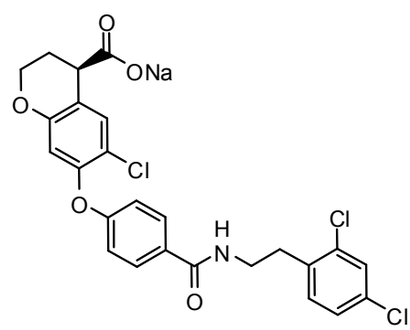
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (220 g, 401 mmol) se disolvió en 1,8 l de una mezcla 2:1 de THF:EtOH. A la solución se agregó 4N NaOH (150 ml, 600 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a un residuo sólido, se diluyó con 1 L de agua y se agregó 1 N HCl (700 ml, 700 mmol). Los sólidos blancos resultantes se recogieron mediante filtración, lavando con 2 L de agua. Los sólidos blancos se secaron bajo alto vacío y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofeentilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (207 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M-H).

Paso C: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (4,50 g, 8,64 mmol) se disolvió en 25 ml de MeOH y se enfrió a 0°C. Luego se agregó una solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (17,3 ml, 8,64 mmol) y se eliminó el baño de enfriamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró a un residuo. El residuo se mezcló con 50 ml de hexanos y se agitó durante 1 hora. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron bajo alto vacío y proporcinaron el compuesto del título. El tratamiento con hexanos se repitió y el polvo blanco resultante se secó bajo alto vacío a 65°C y dio 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (4,7 g, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518 (M+2H-Na).

Ejemplo 106

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de sal de sodio





Paso A: Preparación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico:

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (Ejemplo 105; 200 g) se disolvió en etanol (21 mg/ml). El material se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna de CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con 35% de etanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 ml y una velocidad de flujo de 140 ml/minuto. La recolección de fracciones que contienen pico 2 y la remoción de los elementos volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (100 g, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M+H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -14° (c = 1,00, MeOH).

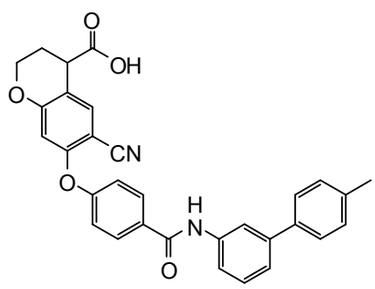
Paso B: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato: Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (pico 2, 32,4 g, 53,9 mmol) se disolvió en 300 ml de MeOH, se enfrió a 0°C y se agregó metóxido de sodio (0,50 M en MeOH (116 ml, 58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a un residuo sólido. El residuo se agitó con 800 ml de hexanos durante 20 minutos y los sólidos se recogieron mediante filtración, lavando con exceso de hexanos. El sólido blanco se secó bajo alto vacío a una temperatura de 60°C a 65°C durante 3 horas y dio la

sal de sodio del pico 2, Enantiómero 2 del 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato (31,4 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na).

Usando la separación quiral descrita en el Paso A, se aisló el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee)>98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico). La sal de sodio del Enantiómero 1 luego se preparó como se describió en el Paso B. MS (apci, neg) m/z 520 (M-H). Se halló que la sal de sodio del Enantiómero 1 es menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se la ensaya en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 107

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



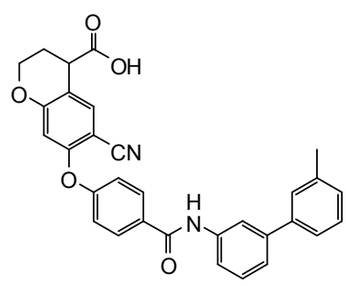
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: En un frasco se colocaron 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,1010 mmol), ácido p-tolilborónico

(17,855 mg, 0,1313 mmol), Na_2CO_3 (32,121 mg, 0,3030 mmol), tolueno (1 ml), y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante algunos minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,005 mmol) y se selló el frasco. La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 33,1 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (63%).

Paso B: Preparación de Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 7-(4-(4'-metilbifenil)-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (33 mg, 0,063 mmol), una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (127,3 µl, 0,127 mmol) y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (47,73 µl, 0,190 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y proporcionó 29,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (93%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 108

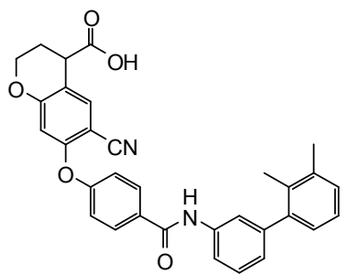
Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 107, sustituyendo ácido m-tolilborónico por ácido p-tolilborónico para proporcionar 26,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 109

Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



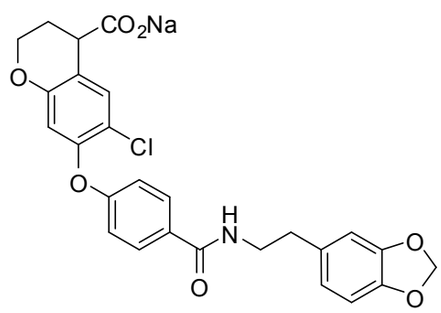
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: En un frasco se colocaron 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,101 mmol), ácido 2,3-dimetilfenilborónico (19,70 mg, 0,131 mmol), Na_2CO_3 (32,12 mg, 0,303 mmol), tolueno (1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con Argón durante algunos minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,0050 mmol) y el frasco se selló. La mezcla se agitó durante 17 horas a 100°C. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en un gradiente de hexanos) y proporcionó 34,4 mg del compuesto del título como una película delgada (64%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

Una mezcla de 7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (34,4 mg, 0,0645 mmol), una solución 1M de LiOH-H_2O (129,7 µl, 0,129 mmol) y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 1M HCl (193,8 µl, 0,194 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 25,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (75%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 110

7-(4-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina (32,9 mg, 0,199 mmol) en DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1327 µl, 0,133 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se

eluyó con un gradiente (20% a 80%) de acetato de etilo-hexanos y proporcionó el compuesto del título (65 mg, 0,124 mmol, 93,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

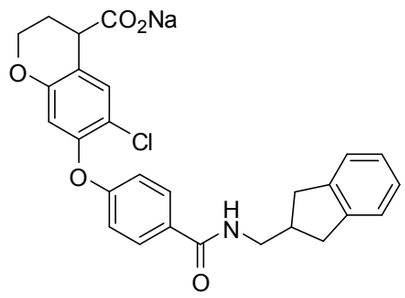
Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (65 mg, 0,124 mmol) se disolvió en 2:1 tetrahidrofurano-etanol y se trató con 1,0 molar hidróxido de sodio (496 µl, 0,496 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, l reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (521 µl, 0,521 mmol) y se repartió entre solución acuosa de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (61 mg, 0,123 mmol, 99,2% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol), 0,1 molar en 4:1 tetrahidrofurano-metanol, se trató con metanolato de sodio (242 µl, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 horas, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido luego se recogió

en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-6-carboxilato de sodio (63 mg, 0,12 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 111

6-Cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



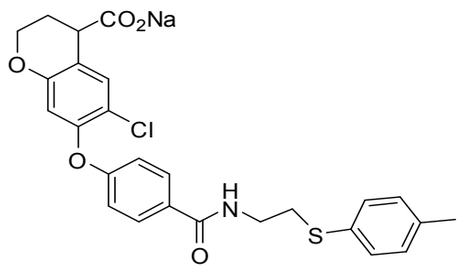
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmol), suspendido en 1,3 ml de diclorometano, se trató consecutivamente con clorhidrato de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina (26,8 mg, 0,146 mmol), N-etil-N-isopropan-2-amina (32,4 µl, 0,186 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,43 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (20% a 80%) de acetato de etilo-hexanos y proporcionó el compuesto del

título (67 mg, 0,132 mmol, 99,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

Pasos B y C: Preparados de acuerdo con el Ejemplo 110, Pasos B y C para proporcionar 63 mg (100%) del compuesto del título como un sólido. MS (apci) m/z = 478,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 112

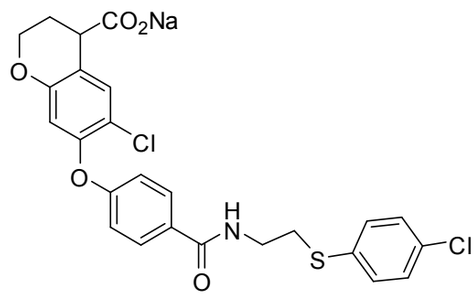
6-Cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en el Paso A con 2-(p-toliltio)etanamina para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,14 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z =497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 113

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenetiltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



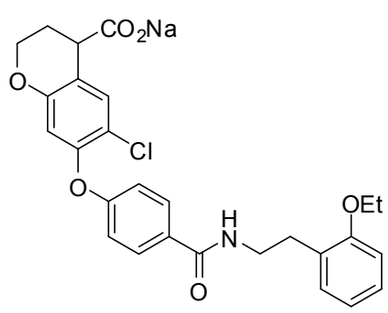
Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 111, Paso A, reemplazando clorhidrato de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina con clorhidrato de 2-(4-clorofeniltio)etanamina para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 65% de rendimiento) como un sólido.

Pasos B y C: Siguieron el procedimiento del Ejemplo 110, Pasos B y C para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 114

6-Cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

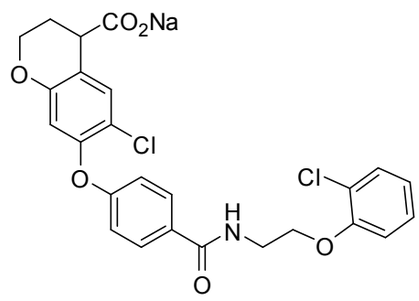


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en el Paso A con 2-(2-

etoxifenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 115

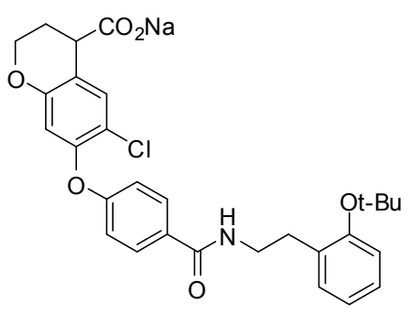
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en el Paso A con 2-(2-clorofenoxi)etilamina para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 501,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 116

7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-terc-Butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: 2-terc-Butoxibenzaldehído (550 mg, 3,09

mmol) se trató con nitrometano (1167 µl, 21,6 mmol) a temperatura ambiente en un matraz. Se agregaron clorhidrato de metilamina sólido (133 mg, 1,98 mmol) y acetato de sodio (162 mg, 1,98 mmol) y la mezcla de la reacción incolora se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después 30 minutos, la mezcla de la reacción comenzó a tornarse amarilla. Después de 16 horas, la reacción era muy amarilla y se formó un precipitado. Se agregaron agua (20 ml) diclorometano (40 ml) y las capas se partieron. La capa de diclorometano se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (705 mg, 3,19 mmol, 103% de rendimiento) como un aceite amarillo.

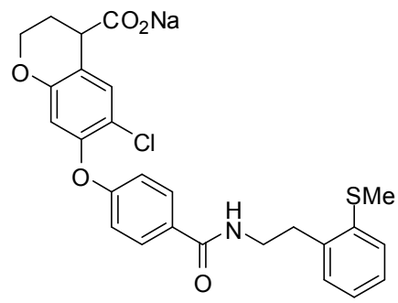
Paso B: Preparación de 2-(2-terc-butoxifenil)etanamina: 1-terc-Butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (685 mg, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón (globo). Se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (12384 µl, 12,4 mmol, equivalente a 470 mg) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se enfrió con 0,470 ml de agua a 0°C, luego con 0,470 ml de 1N NaOH acuoso a 0°C. Después de 15 minutos, se agregaron 1,45 ml adicionales de agua y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó rápidamente durante 1 hora, después de lo cual se agregaron acetato de etilo (20 ml) y potasio. La mezcla de la reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró en vacío y dio el compuesto del

título (575 mg, 2,97 mmol, 96,1% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Pasos C-E: Se siguieron los procedimientos de los Pasos A-C del Ejemplo 110, para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 523,7 (M+2H-Na).

Ejemplo 117

6-Cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 116, reemplazando el 2-tert-butoxibenzaldehído con 2-(metiltio)benzaldehído. La reacción cruda se purificó sobre gel de sílice (elución con un gradiente del 5%-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (319 mg, 48% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina: Preparada de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 116, reemplazando 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno con (E)-

metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para dar el compuesto del título (278 mg, 102% de rendimiento) como un aceite.

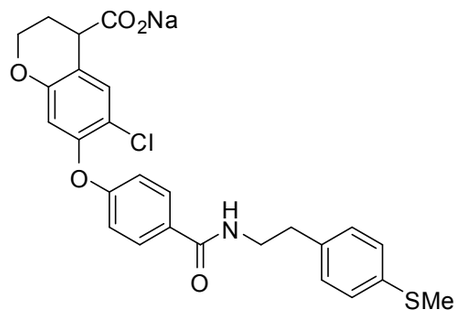
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 83%) como un sólido.

Paso D: Preparación de Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 100%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 118

6-Cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de metil(4-(2-nitrovinil)fenil)slfano: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 116, reeemplazando 2-terc-butilbenzaldehído con 4-(metiltio)benzaldehído y el producto crudo se cristalizó desde metanol para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 12% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de 2-(4-(metiltio)fenil)etanamina: Preparada de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 116, reemplazando 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno con meti(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para dar el compuesto del título (64 mg, 98% de rendimiento) como un aceite.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 2-(4-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 56%) como un sólido.

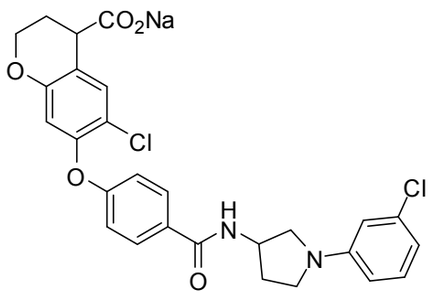
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110, para

proporcionar el compuesto del título (59 mg, 100%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110, para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 119

6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: 3-N-Boc-amino pirrolidina (120 mg, 0,644 mmol), carbonato de cesio (252 mg, 0,773 mmol) y 3-bromoclorobenceno (75,7 µl, 0,644 mmol) se suspendieron en tolueno seco. Se hizo burbujear argón a través de la suspensión durante 2 minutos y luego se agregaron tris(dibencilidenacetona)paladio (35,4 mg, 0,0387 mmol) y rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (60,4 mg, 0,0966 mmol). El frasco de la reacción se tapó y se calentó a 110°C con agitación rápida. Después de 15 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se aplicó directamente a una

columna de gel de sílice. La elución fue un gradiente de 5%-70% de acetato de etilo-hexanos que proporcionó el compuesto del título (120 mg, 0,404 mmol, 62,8% de rendimiento) como un aceite.

Paso B: Preparación de diclorhidrato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina: 1-(3-Clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con 4 molar cloruro de hidrógeno en dioxano (1011 µl, 4,04 mmol) a temperatura ambiente en un matraz abierto con agitación rápida. Después de 4 horas, la reacción se concentró en vacío y proporcionó la sal de di-clorhidrato del compuesto del título como un sólido crudo (122 mg, >100%).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Diclorhirato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina crudo (53,7 mg, 0,199 mmol) en dilorometano se trató consecutivamente con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78,6 µl, 0,451 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice. La elución con un gradiente de 20%-70% de acetato de etilo-

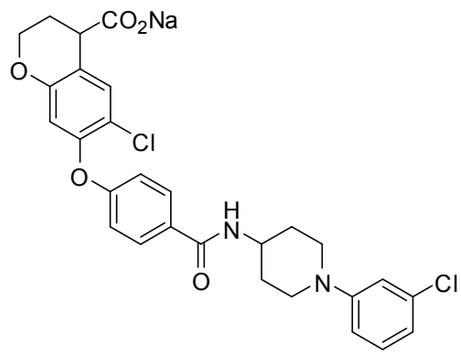
hexanos dio el compuesto del título (70 mg, 0,126 mmol, 95,0% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 99%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 97%) como un sólido. MS (apci) m/z = 526,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 120

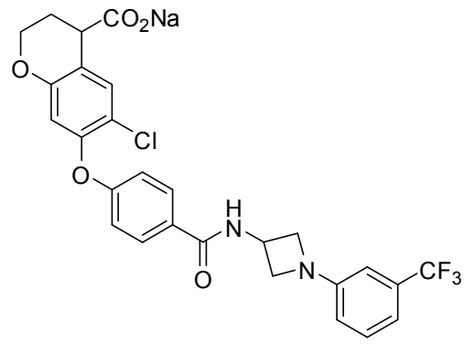
6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con 4-(N-Boc-amino)-piperidina para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 121

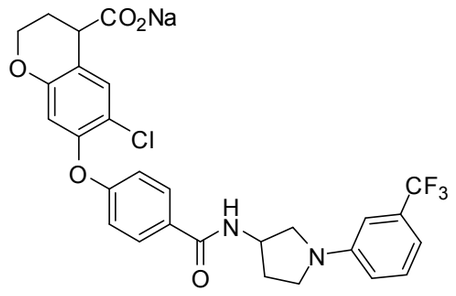
6-Cloro-7-(4-(1-(3-tifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con ácido azetidin-3-il-carbámico para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 96%) como un sólido. MS (apci) m/z = 547,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 122

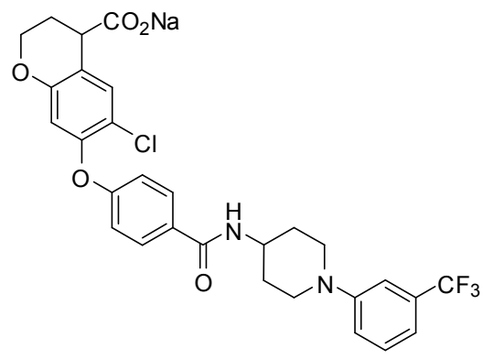
6-Cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-bromoclorobenceno en el Paso A con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 560,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 123

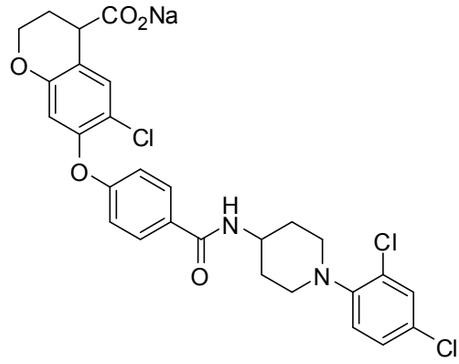
6-Cloro-7-(4-(1-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con 4-(N-Boc-amino)-piperidina y reemplazando 3-bromoclorobenceno con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 98%) como un sólido. MS (apci) m/z = 575,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 124

6-Cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

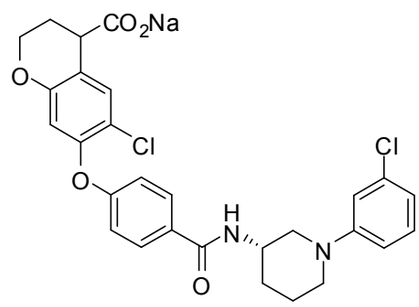


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina con 4-(N-BOC-amino)-piperidina y reemplazando 3-bromoclorobenceno con 1-bromo-2,4-

diclorobenceno en el Paso A para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 574,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 125

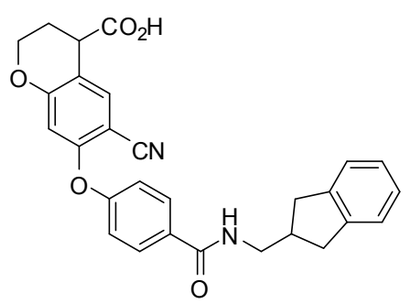
6-Cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con (S)-terc-butil piperidin-3-ilcarbamato para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 126

Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilico



Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo:

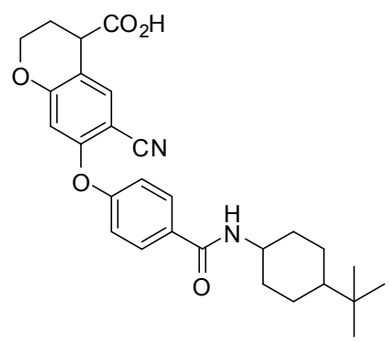
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 111, Paso A reeemplazando ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico con ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 99% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso B para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 85%) como un sólido. MS (apci) m/z = 469,1 (M+H).

Ejemplo 127

Ácido 7-(4-(4-terc-butilcilcohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



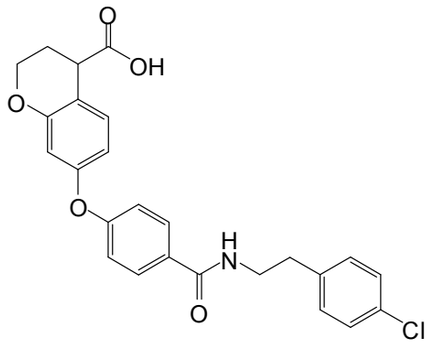
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocromn-4-carboxilato de metilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso A donde el ácido carboxílico reactivo que reemplaza ácido 4-(6-cloro-6-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico con ácido 4-(6-ciano-4-((metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 4-

terc-butilciclohexilamina para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 97% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman—4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso B para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 91%) como un sólido. MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ejemplo 128

Ácido 7-(4-(4-Clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona: 7-Hidroxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (4,47 g, 27,2 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (40 ml) y luego se agregó K_2CO_3 (5,64 g, 40,8 mmol) y MeI (2,55 ml, 40,8 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó en un cartucho Biotage 40M corriendo un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% para dar el compuesto del título (3,5 g, 72,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-metoxi-4-(trifluorometilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato: A una suspensión

espesa de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,04 g, 5,84 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó yoduro de zinc(II) (0,0932 g, 0,292 mmol) y luego se agregó gota a gota (trimetilsilil)formamida (2,35 ml, 17,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron y dieron el compuesto del título (1,62 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso C: Preparación del ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carbonitrilo (1,62 g, 5,84 mmol) en ácido acético (15 ml) y HCl (15 ml) se agregó $SnCl_2$ dihidratado (5,27 g, 23,4 mmol). La reacción se calentó a 130°C durante 1 día. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0,5% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético a 10% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 78,1% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Al ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-

cromeno-4-carboxílico (0,71 g, 3,41 mmol) se agregó HBr (0,276 g, 3,41 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se calentó sobre un sacamuestras de gel de sílice. El producto se eluyó usando un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético a 10% de ácido acético/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético. El producto aislado se disolvió en MeOH (5 ml) y se agregó ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la reacción se calentó a 75°C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 a 10% de MeOH/CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (0,312 g, 43,9% de rendimiento).

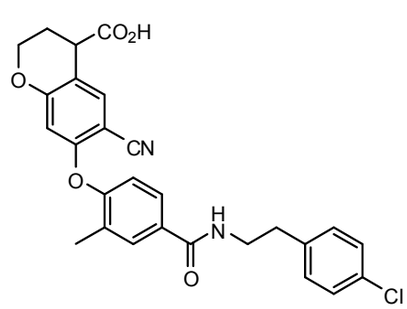
Paso E: <u>Preparación del 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo:</u> 7-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,360 mmol), N-(4-clorofenetil)-4-yodobenzamida (0,126 g, 0,327 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodieno (0,00603 g, 0,0327 mmol), CuCl (0,0162 g, 0,164 mmol) y Cs_2CO_3 (0,213 g, 0,655 mmol) se agitaron juntos en N-metilpirrolidona (2 ml) a 120°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se cargó en un sacamuestras de gel de sílice. El producto se eluyó

usando un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento).

Paso F: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml) y se trató con 1N NaOH (3 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con 2N HCl (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético a 7,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 452,1 (M + 1).

Ejemplo 129

Ácido 7-(4-(4-clorofeneticarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro—4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: 7-Fluoro-2,3-dihidrocromen-4-ona (470 mg,

2,829 mmol) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmol) se diluyó con cianuro de dimetilsililo (1,413 ml, 11,32 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-Fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carboxílico (750 mg, 2,83 mmol) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmol) se diluyeron con ácido acético glacial (3 ml) y HCl concentrado (3 ml). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130°C y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) se diluyó con (THF) 2 ml, metanol (2 ml) y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se

filtró y se concentró y dio el compuesto del título (366 mg, 98,7% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmol) se diluyó con DMF (5 ml) y luego se agregó N-bromosuccinimida (312 mg, 1,76 mmol). La reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente de 5% de acetato de etilo/hexano a 50% y dio el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluorocroman-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxilato de metilo: 6-Bromo-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (5 ml) y luego se agregó Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmol). Se hizo burbujear la reacción con argón durante 20 minutos, luego se calentó a 160°C bajo burbujeo de argón ligero durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna Biotage 25 con 5% de acetato de etilo/hexanos a 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

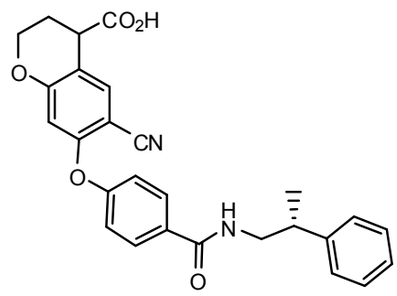
Paso F: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)-3-metilbenzoico: Una mezcla de K_2CO_3 (0,026 g, 0,19 mmol), 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,040 g, 0,17 mmol) y 4-hidroxi-3-metilbenceno de terc-butilo (0,039 g, 0,19 mmol) en 0,5 ml de NMP se calentó bajo argón a 120°C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se vertió en 10% HCl acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se purificaron sobre gel de sílice. La elución con 25% de acetato de etilo-hexanos proporcionó un material que aún contenía impurezas. La mezcla se desprotegió con 1:1 ácido trifluoroacético-diclorometano y proporcionó el compuesto del título (13 mg, aún impuro) que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso G: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)-3-metilbenzoico (0,013 g, 0,03539 mmol) en 1 ml de DMF seca se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,01233 ml, 0,07878 mmol), HBTU (0,01610 g, 0,04247 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,009843 ml, 0,07078 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se vertió en 10% de HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y proporcionó el material crudo como una película amarilla. La purificación del material crudo sobre gel de sílice, eluyendo con 1% MeOH/DCM, proporcionó el compuesto del título (6 mg, 34%).

Paso H: Preparación de ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (0,0063 g, 0,0125 mmol) se recogió en 0,5 ml de THF y se trató con 1,0 molar LiOH acuoso (0,0250 ml, 0,0250 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró en vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía de capa delgada preparativa usando 5% de MeOH/DCM con 15% de HOAc como la fase móvil proporcionó el compuesto del título (2 mg, 38%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 130

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxicroman-4-carboxílico



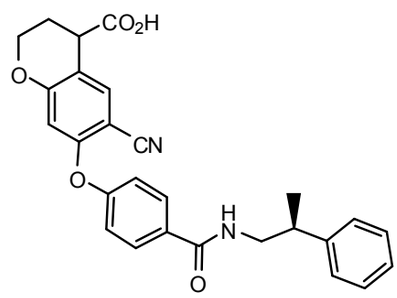
Paso A: 6-Ciano 7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,030 g, 0,0849 mmol) en 2 ml de diclorometano seco se trató con cloruro de oxalilo (0,0296 ml, 0,340 mmol) y luego 1 gota de DMF a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la solución se concentró bajo vacío y el residuo se

resuspendió en 2 ml de DCM y se trató con (R)-2-fenilpropan-1-amina (0,0182 ml, 0,127 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,00104 g, 0,00849 mmol) y piridina (0,0137 ml, 0,170 mmol). Después de 12 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con 10% de HCl acuoso. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 30%-50% de acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título (39 mg, 98%) como un sólido.

Paso B: Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 128, Paso H para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 27%) como un aceite. MS (ESI) m/z= 457,1 (M+H).

Ejemplo 131

Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

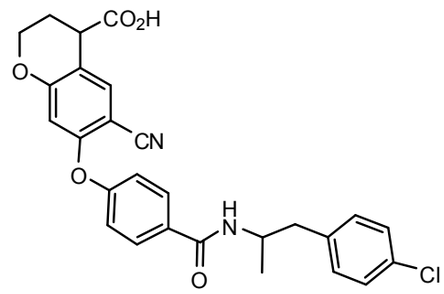


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, Paso A reemplzando (R)-2-fenilpropan-1-amina con (S)-2-fenilpropan-1-amina para

proporcionar el compuesto del título (12 mg, 35%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 132

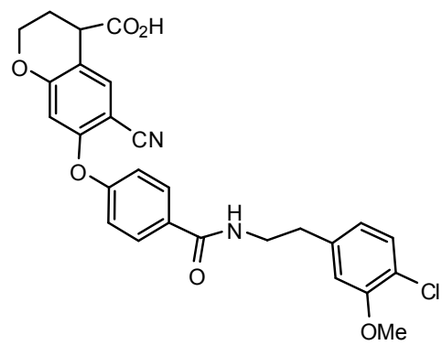
Ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, paso A, reemplazando (R)-2-fenilpropan-1-amina con clorhidrato de 1-(4-clorofenil)propan-2-amina para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 29%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 491,0 (M+H).

Ejemplo 133

Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

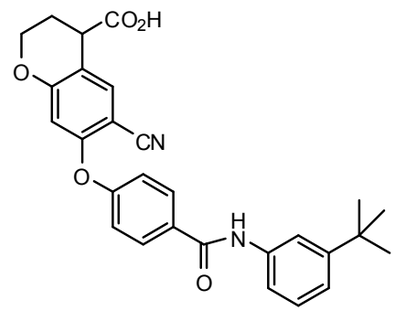


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, Paso A, reemplazando (R)-2-fenilpropan-1-amina con 2-(4-cloro-3-

metoxifenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 50%). MS (ESI) m/z = 507,0 (M+H).

Ejemplo 134

Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



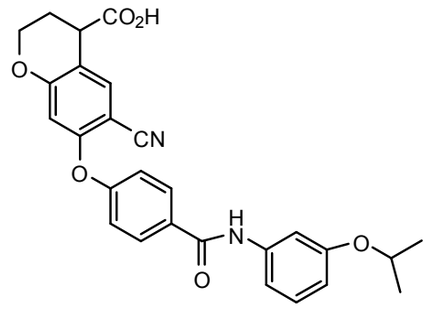
Paso A: 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (90 mg, 0,255 mmol), 3-terc-butilanilina (38 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (43 mg, 0,280 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (25 mg, 0,255 mmol) se combinaron en un matraz de base circular y se recogieron en 5 ml de DMF seca. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en 10% de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 2%-5% de metanol-diclorometano proporcionó el compuesto del título (100 mg, 81%).

Paso B: Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el

Ejemplo 129, Paso H para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 47%) como un sólido. MS (apci) m/z = 468,8 (M-H).

Ejemplo 135

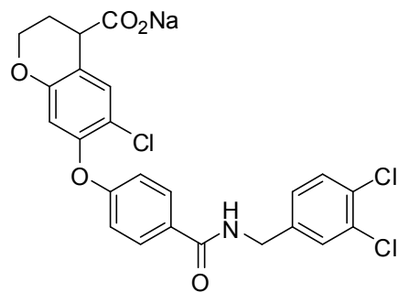
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 134, Paso A reemplazando 3-terc-butilanilina con 3-isopropoxianilina para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 56%) como un sólido. MS (apci) m/z = 473,1 (M+H).

Ejemplo 136

6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,5 mg, 0,137 mmol), en 1:1 DMF:DCM (0,1

M) se trató consecutivamente con 3,4-diclorobencilamina (26,5 mg, 0,150 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,4 mg, 0,164 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,58 mg, 0,0410 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, 0,129 mmol, 94,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

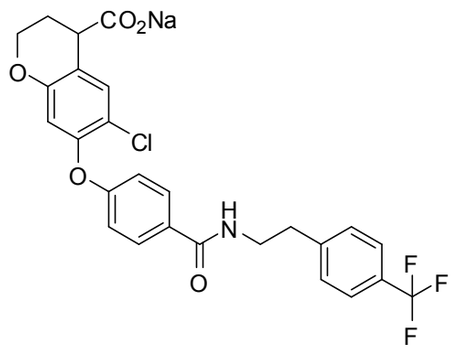
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (69,0 mg, 0,129 mmol) y reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (516 µl, 0,516 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (542 µl, 0,542 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo vacío alto para proporcionar el compuesto del título (49,4 mg, 0,0975 mmo, 75,6% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (49,4 mg, 0,0975 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con

metanolato de sodio (195 µl, 0,0975 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (51,5 mg, 0,0974 mmol, 99,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z= 507,6 (M+2H-Na).

Ejemplo 137

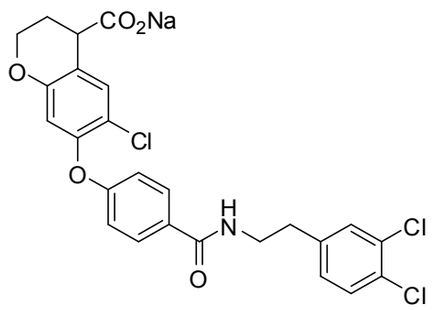
6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (45,0 mg, 0,0830 mmol, 94,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 518,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 138

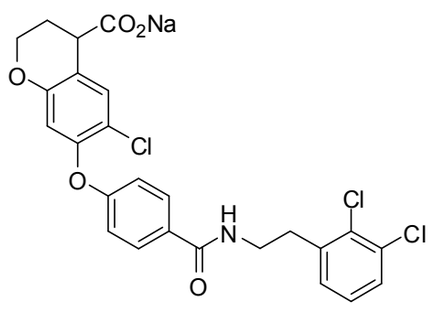
6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-diclorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)crman-4-carboxilato de sodio (81,1 mg, 0,149 mmol, 99,6% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 139

6-Cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

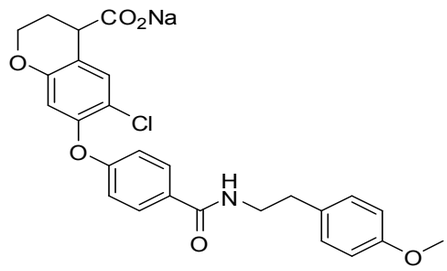


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,3-diclorofenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

(43,0 mg, 0,0792 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 140

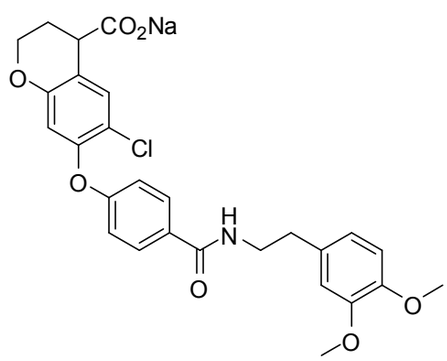
6-Cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 4-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,0972 mmol, 99,3% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 141

6-Cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

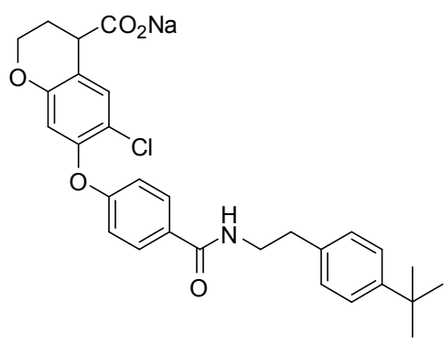


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-dimetoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para

proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifeenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (52,0 mg, 0,0974 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 142

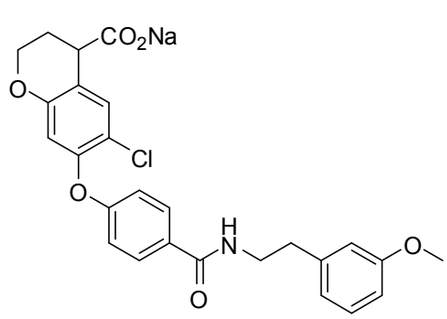
7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(4-terc-butilfenil)etilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (36,0 mg, 0,0679 mmol, 97,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 508,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 143

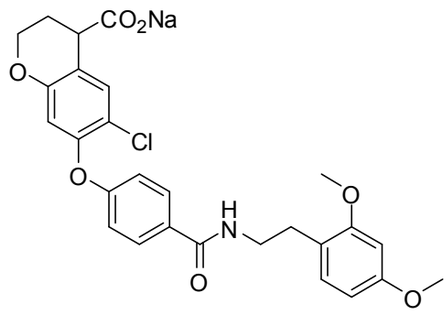
6-Cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (54,0 mg, 0,107 mmol, 98,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 481,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 144

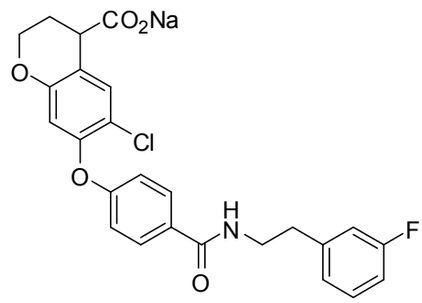
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (34,0 mg, 0,0637 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 145

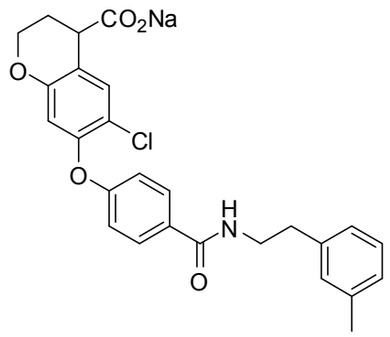
6-Cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-fluorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,7 mg, 0,0996 mmol, 98,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 146

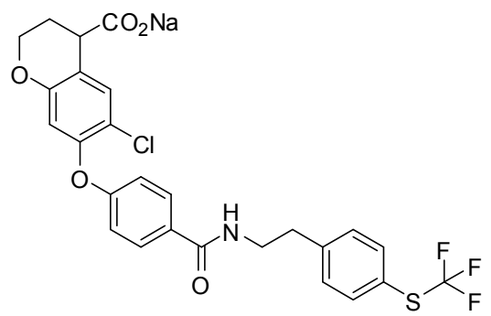
6-Cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metilfenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,100 mmol, 99,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 147

6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina: 4-(Trifluorometiltio)fenilacetonitrilo (183,4 mg, 0,844 mmol), 0,3 molar en THF, se calentó a reflujo y luego se trató con un complejo de borano-sulfuro de metilo (88,09 µl, 0,929 mmol). Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató con 5,0 molar ácido clorhídrico (607,9 µl, 3,040 mmol). La mezcla de la reacción luego se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. Después de 30 minutos la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y luego se trató con 1,0 molar hidróxido de sodio (4644 µl, 4,644 mmol). La mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con 98% de carbonato de potasio en polvo, se filtró, se concentró y se secó durante un minuto bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (170,7 mg, 0,772 mmol, 91,2% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50,7 mg, 0,137 mmol), en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina (32,7 mg, 0,148 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,0 mg, 0,161 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,49 mg, 0,0404 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (26,1 mg, 0,202 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (73,3 mg, 0,126 mmol, 93,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

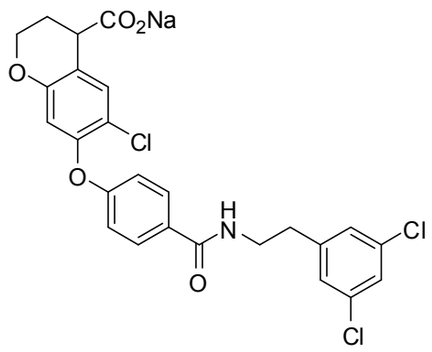
Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (73,3 mg, 0,126 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (506 µl, 0,506 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (531 µl, 0,531 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el

compuesto del título (58,7 mg, 0,106 mmol, 84,2% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (58,7 mg, 0,106 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (213 µl, 0,106 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (60,0 mg, 0,105 mmol, 98,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 552,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 148

6-Cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(3,5-diclorofenetil)acetonitrilo: Cloruro de 3,5-diclorobencilo (315,6 mg, 1,615 mmol), 0,2 molar en DMSO, se trató con cianuro sodio (158,2 mg, 3,229 mmol) y se dejó que se agitara a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La caga orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (155,5 mg, 0,836 mmol, 51,8% de rendimiento) como un aceite rojo oscuro.

Paso B: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)etanamina: 2-(3,5-diclorofenil)acetonitrilo (155,5 mg, 0,836 mmol), 0,3 molar en THF, se calentó a reflujo y luego se trató con un complejo de borano-sulfuro de metilo (87,20 µl, 0,919 mmol). Después 1 hora a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató gota a gota con 5,0 molar ácido clorhídrico (601,8 µl, 3,009 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se trató con 1,0 molar hidróxido sodio (4597 µl, 4,597 mmol). La mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico

y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con 98% de carbonato de potasio en polvo, se filtró, se concentró y se secó durante un minuto bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (135,2 mg, 0,7113 mmol, 85,1% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (54,2 mg, 0,144 mmol), en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(3,5-diclorofenil)etanamina (30,1 mg, 0,158 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33,1 mg, 0,173 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,87 mg, 0,0432 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (27,9 mg, 0,216 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (76,4 mg, 0,139 mmol), 96,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

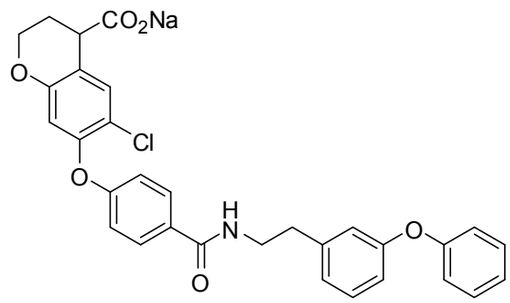
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (76,4 mg, 0,139 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (557 µl, 0,557 mmol) como una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato d etilo, se neutralizó con

1,0 molar ácido clorhídrico (585 µl, 0,585 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (72,5 mg, 0,115 mmol, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (60,0 mg, 0,115 mmol), 0,1 molar de tetrahidrofurano se trató con metanolato de sodio (230 µl, 0,115 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano:hexanos y concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (62,0 mg, 0,114 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 521,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 149

6-Cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,6 mg, 0,137 mmol) en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 3-fenoxifenetilamina (32,1 mg, 0,151 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,5 mg, 0,164 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,59 mg, 0,0411 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (71,6 mg, 0,125 mmol, 91,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

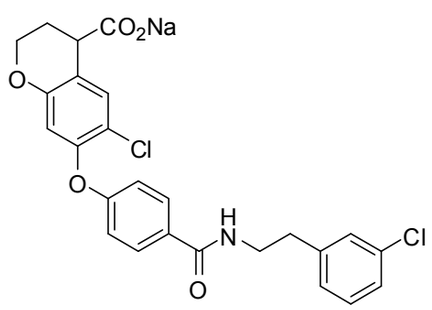
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil))fenoxicroman-4-carboxilato de etilo (71,6 mg, 0,125 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (500 µl, 0,501 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (526 µl, 0,526 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó

con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (56,4 mg, 0,104 mmol, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (56,4 mg, 0,104 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (207 µl, 0,104 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (58,0 mg, 0,102 mmol, 98,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 543,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 150

6-Cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



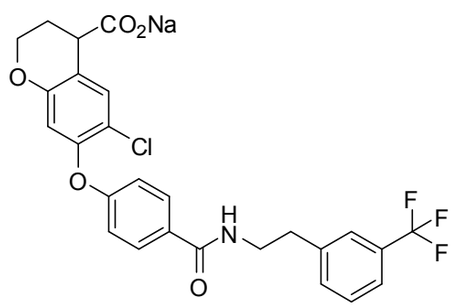
Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(3-clorofeentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (48,8 mg, 0,130 mmol) en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(3-clorofenil)etilamina (22,2 mg, 0,143 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,8 mg, 0,155 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,29 mg, 0,0389 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (61,1 mg, 0,119 mmol, 91,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso B: Preparación del ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (61,1 mg, 0,119 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (475 µl, 0,475 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (499 µl, 0,499 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo vacío alto y proporcionó el compuesto del título (40,2 mg, 0,0827 mmol, 69,6% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40,2 mg, 0,0827 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (165 µl, 0,0827 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y e concentró en vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (42,0 mg, 0,0826 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 486,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 151

6-Cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

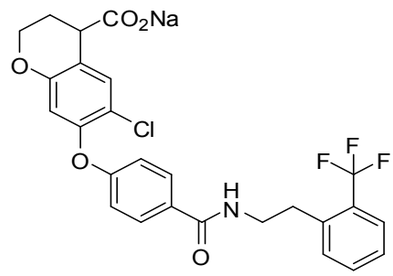


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(3-trifluorometilfenil)-etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

de sodio (54,0 mg, 0,0997 mmol, 99,0% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 152

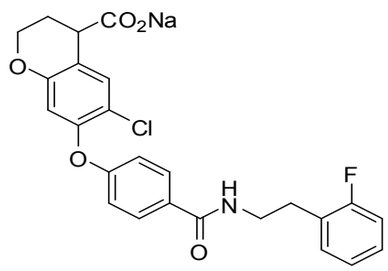
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (55,0 mg, 0,101 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 153

6-Cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

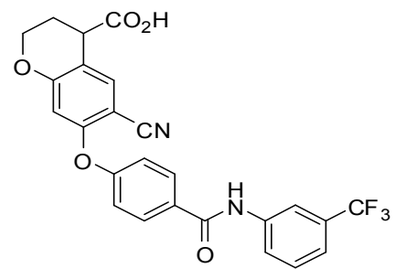


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-fluorofenetilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para

proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (47,0 mg, 0,0956 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 154

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,1415 mmol) en diclorometano (0,7 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,01358 ml, 0,1557 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 3-(trifluorometil)anilina (0,01944 ml, 0,1557 mmol) y trietilamina (0,04339 ml, 0,3113 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y se agitó con exceso de gel de sílice con funcionalidad de amina-3 durante 30 minutos, luego se filtró y se concentró. El material crudo se

purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa eluyendo con 25% de EtOAc en hexanos y dio 19 mg del compuesto del título (27% de rendimiento).

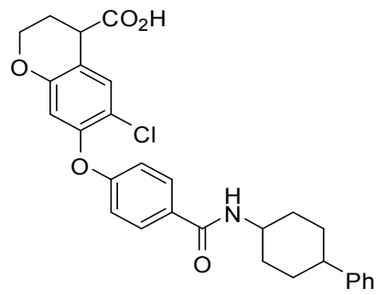
Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

A una solución de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (0,019 g, 0,0383 mmol) en 3:1 THF/metanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,0459 ml, 0,0459 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y diluyó HCl en agua. El compuesto acuoso se extrajo una vez con EtOA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de capa delgada eluyendo con 95:5:1 diclorometano/metanol/ácido acético y dio 10 mg del compuesto del título (54,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,8 (M+H).

Ejemplo 155

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(Mezcla de isómeros cis y trans)



Paso A: Preparación de 4-fenilciclohexanona oxima: A una solución de 4-fenilciclohexanona (1,50 g, 8,609 mmol) en 95% de etanol (20 ml) se agregó 505 de hidroxilamina en agua (5,276 ml, 86,09 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se precipitó agregando agua lentamente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y dio 1,0 g del compuesto del título (61,38% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-fenilciclohexanamina: A una solución de 4-fenilciclohexanona oxima (0,310 g, 1,64 mmol) en THF (3 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (3,44 ml, 3,44 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron agua (0,131 ml), 1M NaOH (0,131 ml) y agua adicional (0,393 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y dio 100 mg del compuesto del título (34,8% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de los isómeros cis y trans.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de

etilo (2 isómeros): A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0899 g, 0,238 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00291 g, 0,0238 mmol) y (1R,4R)-4-fenilciclohexanamina (0,0627 g, 0,358 mmol) en DMF (1,25 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0549 g, 0,286 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5% a 50% de EtOAc en hexanos y dio dos isómeros del productos. El isómero que eluyó primero se recogió y se lo denominó isómero 1 (27 mg). El segundo isómero que eluyó fue denominado isómero 2 (32 mg). Las configuraciones relativas de cada uno de estos isómeros no se determinaron.

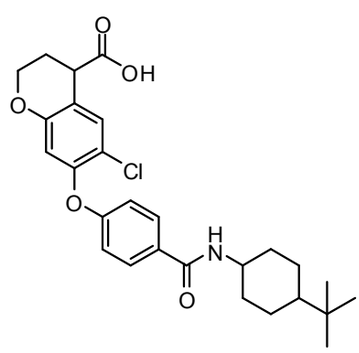
Paso D(1): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-feniciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 1: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-feniciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 1 (0,027 g, 0,051 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,11 ml, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se diluyó con agua y 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio

saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 26 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Paso D(2): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 2: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 2 (0,032 g, 0,080 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 12M hidróxido de sodio (0,13 ml, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y se diluyó con agua y 1M ácido clorhídrico, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 30 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z =506,1 (M+H).

Ejemplo 156

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico



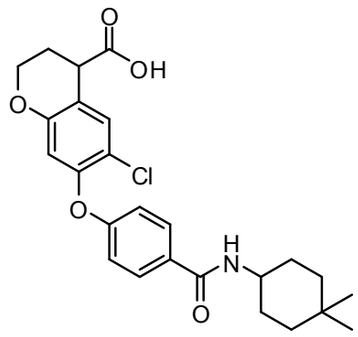
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y (0,154 g, 0,409 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00499 g, 0,0409 mmol) y 4-terc-butilciclohexanamina (0,0875 ml, 0,490 mmol) en DMF (2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0940 g, 0,490 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 37 mg del compuesto del título (18% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)-6-clorocroman—4-carboxílico: A una solución de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,037 g, 0,072 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,15 ml, 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 32 mg

del compuesto del título (91% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 157

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 4,4-dimetilciclohexanona oxima: A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (0,511 g, 4,049 mmol) en 95% de etanol (20 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (2,481 ml, 40,49 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se precipitó agregando agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración en vacío y dieron 202 mg del compuesto del título (35% de rendimiento).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 4,4-dimetilciclohexanamina: A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona oxima (0,204 g, 1,44 mmol) en THF (1 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (3,03 ml, 3,03 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron agua (0,115 ml), 1M hidróxido de sodio (115 ml) y agua adicional (0,345 ml). La reacción se agitó durante 15

minutos y se filtró. El filtrado se lavó con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se trató con 5M cloruro de hidrógeno en dioxano, se dejó agitar durante 10 minutos, y se concentró y dio 60 mg del compuesto del título (25,4% de rendimiento).

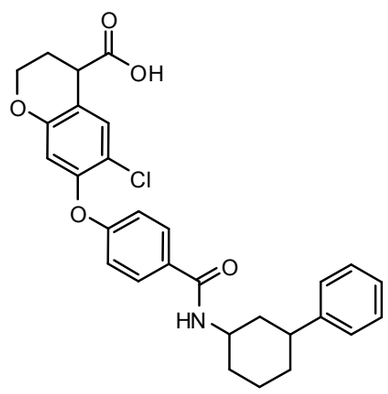
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0921 g, 0,244 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00299 g, 0,0244 mmol), trietilamina (0,0511 ml, 0,367 mmol) y clorhidrato de 4,4-dimetilciclohexanamina (0,060 g, 0,367 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0562 g, 0,293 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 56 mg del compuesto del título (47,2% de rendimiento).

Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de

etilo (0,056 g, 0,12 mmol) en 3:1 THF/EtOH (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,24 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1M. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 42 mg del compuesto del título (80% de rendimiento). MS (apci) m/z =458,1 (M+H).

Ejemplo 158

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-feniciclohexilcarbamoil)fenoxicroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 3-fenilciclohexanona: A una solución de ácido fenilborónico (0,630 g, 5,17 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0193 g, 0,0310 mmol) en 10:1 dioxano/agua (2,5 ml) se agregó acetilacetonabis(etileno)rodio(I) (0,00800 g, 0,0310 mmol) y la reacción se desgasificó con argón. A esto se agregó ciclohex-2-enona (0,100 ml, 1,03 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 16 horas en un frasco con tapa a

rosca. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 60 mg del compuesto del título (13,3% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 3-fenilciclohexanona oxima: A una solución de 3-fenilciclohexanona (0,060 g, 0,3444 mmol) en 95% de etanol (2 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (0,2110 ml, 3,444 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 60 mg del compuesto del título (92,07% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 3-fenilciclohexanamina: A una solución de 3-fenilciclohexanona oxima (0,060 g, 0,32 mmol) en THF (2 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (0,67 ml, 0,67 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron consecutivamente agua (0,0254 ml), 1M hidróxido de sodio (0,0254 ml) y agua adicional (0,0762 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción

se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y dio 41 mg del compuesto del titulo (74% de rendimiento).

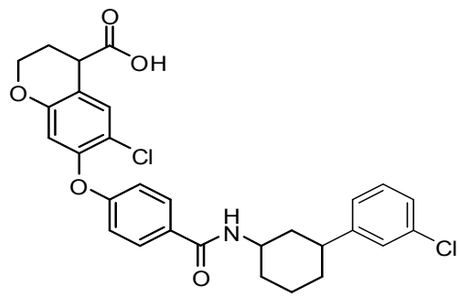
Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (83,9 mg, 0,223 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,72 mg, 0,0223 mmol) y 3-fenilciclohexanamina (41 mg, 0,234 mmol) en DMF (1,2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (47,0 mg, 0,245 mmol) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro sodio saturado. La capa orgánico se agregó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 y dio 58 mg del compuesto del título (48,7% de rendimiento).

Paso E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (58 mg, 0,11 mmol) en 3:1 THF/etanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (228 µl, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y luego se acidificó con 1M HCl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 55 mg dle compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z 0 506,1 (M+H).

Ejemplo 159

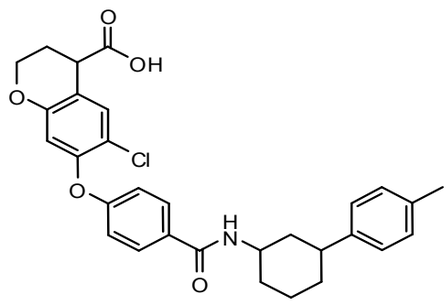
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

Ejemplo 160

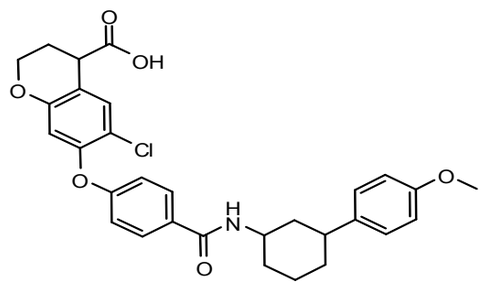
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 520,1 (M+H).

Ejemplo 161

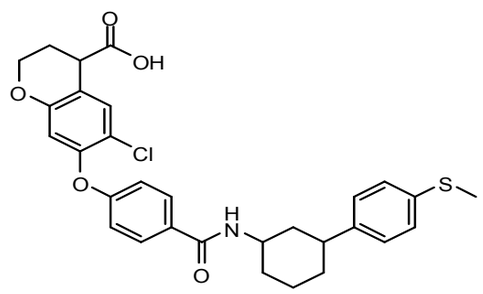
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z 536,1 (M+H).

Ejemplo 162

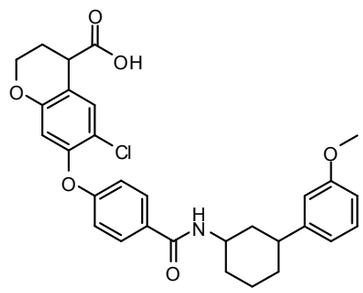
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 552,0 (M+H).

Ejemplo 163

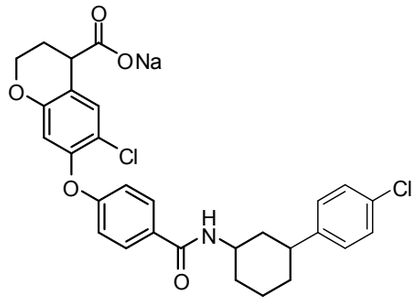
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 536,0 (M+H).

Ejemplo 164

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



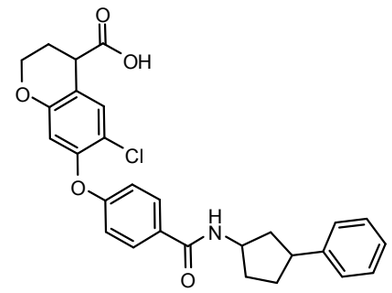
Pasos A-E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido fenilborónico.

Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(0,032 g, 0,0592 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,121 ml, 0,0604 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró y dio 33 mg del compuesto del título (99,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 165

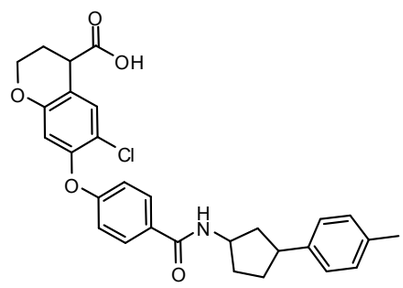
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 492,1 (M+H).

Ejemplo 166

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-p-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

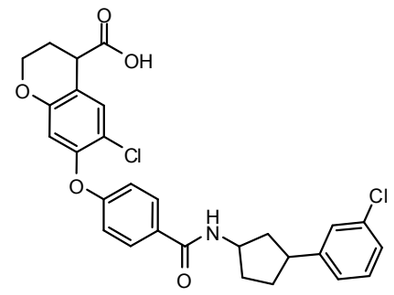


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Ejemplo 167

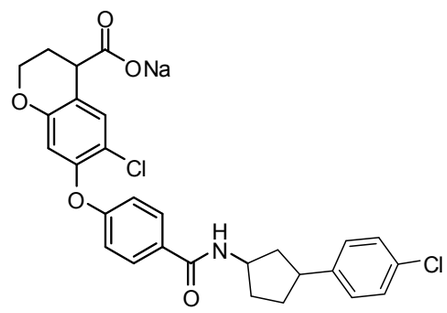
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M+H).

Ejemplo 168

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

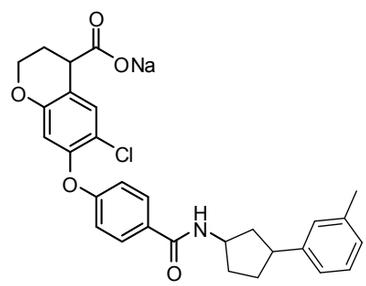


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 169

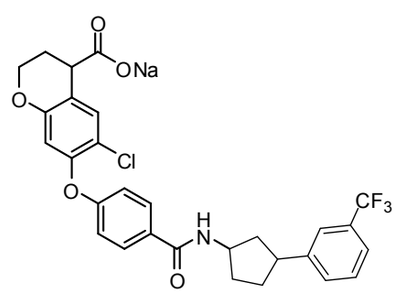
6-Cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido metilfenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 170

6-Cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

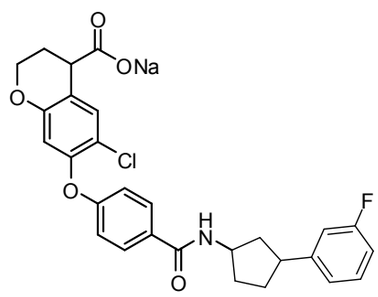


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z 0 560,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 171

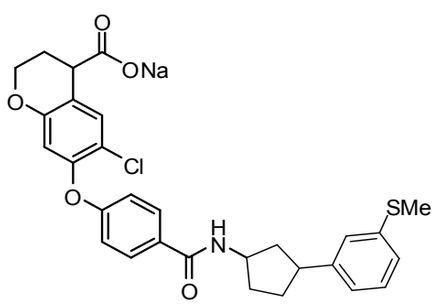
6-Cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 510,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 172

6-Cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

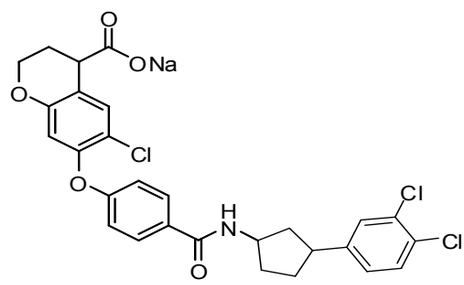


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-(metiltio)fenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 173

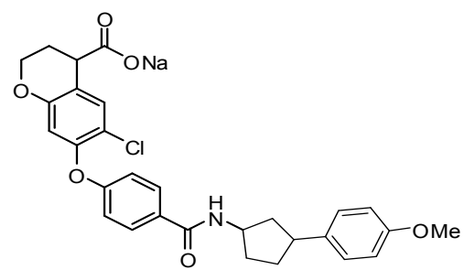
6-Cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3,4-diclorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 560,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 174

6-Cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

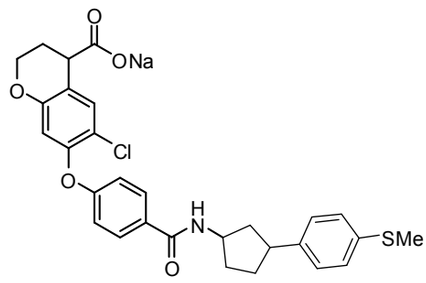


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 522,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 175

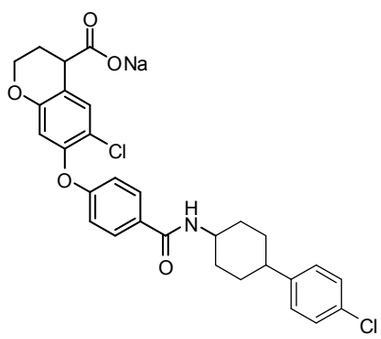
6-Cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 176

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-(4-

clorofenil)ciclohexanocarboxílico (1,01 g, 4,231 mmol) y trietilamina (0,5897 ml, 4,231 mmol) en terc-butanol (22 ml) se agregó fosforazidato de difenilo (0,9147 ml, 4,231 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 760 mg del compuesto del título (57% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina: A una solución de 4-(4-cloropentil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,760 g, 2,45 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, y se agregó 1M NaOH hasta que el pH fue >13. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 371 mg del compuesto del título (72,1% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol),

N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,0016 g, 0,013 mmol) y 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina (0,042 g, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 65 mg del compuesto del título (86% de rendimiento).

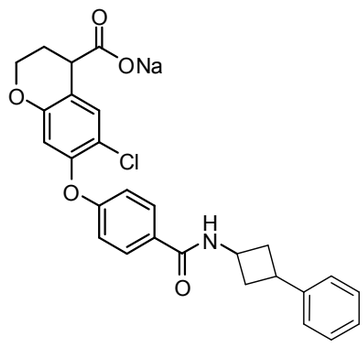
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una suspensión de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,065 g, 0,11 mmol) en 3:1 THF/etanol (1 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,24 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 45 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una suspensión de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(0,045 g, 0,0833 mmol) en 1:1 THF/metanol (5 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,170 ml, 0,0849 mmol) y la reacción se agitó durante 3 semanas, luego se concentró y dio 47 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 177

6-Cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 3-fenilciclobutanona oxima: A una solución de 3-fenilciclobutanana (0,198 g, 1,354 mmol) en 95% de etanol (7 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (0,8300 ml, 13,54 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 167 mg del compuesto del título (75,49% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 3-fenilciclobutilamina: A una solución de 3-fenilciclobutanaona oxima (0,167 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en

THF (2,18 ml, 2,18 mmol) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua (0,083 ml), 1M hidróxido de sodio (0,083 ml) y agua adicional (0,248 ml) y la reacción se agitó otros 30 minutos. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados se combinaron y se concentraron y dieron 101 mg del compuesto del título (66,2% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 3-fenilciclobutanamina (0,101 g, 0,686 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,129 g, 0,343 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00838 g, 0,0686 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0789 g, 0,412 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 con 5%-70% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 86 mg del compuesto del título (49,5% de rendimiento).

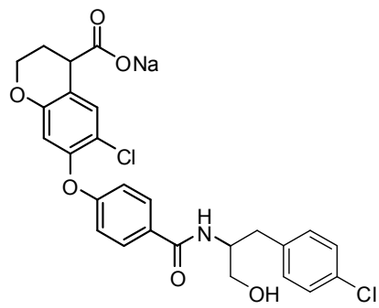
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-feniciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una

mezcla de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,086 g, 0,17 mmol) en 3:1 THF/etanol (4 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y dieron 67 mg del compuesto del título (82% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,067 g, 0,140 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,294 ml, 0,147 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró y dio 70 mg del compuesto del título (99,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 178

6-Cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,2654 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y DMF (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,02778 ml, 0,3185 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1112 ml, 0,6370 mmol) y 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (0,06405 g, 0,3450 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con 25%-100% de EtOAc en hexanos y dio 111 mg del compuesto del título (76,82% de rendimiento)

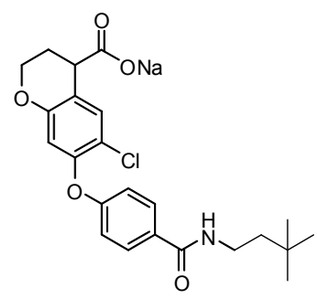
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,111 g, 0,204 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,428 ml, 0,428 mmol) y la

reacción se agitó toda la noche. Se concentró y luego se recogió en agua. Luego se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 87 mg del compuesto del título (82,6% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,087 g, 0,168 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,354 ml, 0,177 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos y se concentró y dio 87 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 179

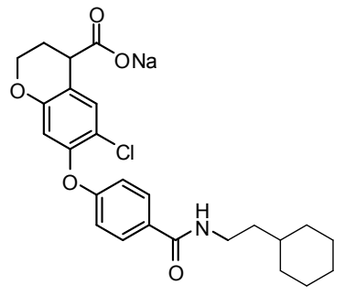
6-Cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo 3,3-dimetilbutan-1-amina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol. MS (apci) m/z = 432,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 180

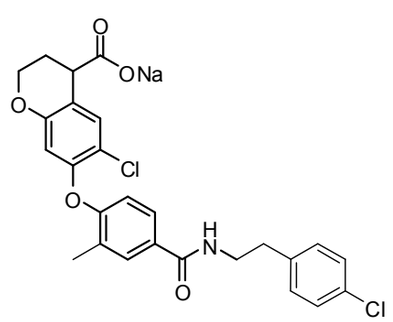
6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo clorhidrato de 2-ciclohexanamina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol y aumentando la cantidad de la N-etil-N-isopropan-2-amina usada en el Paso A de 2,2 equivalentes a 3,5 equivalentes. MS (apci) m/z = 458,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 181

6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida: A una suspensión de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (0,500 g, 2,325 mmol) en diclorometano (10 ml) y DMF (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,2231 ml, 2,558 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8934 ml, 5,115 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,3557 ml, 2,558 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante recristalización desde EtOAc y hexanos y dio 400 mg del compuesto del título (48,78% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida (0,0831 g, 0,236 mmol), 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,195 mmol), y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,0104 g, 0,101 mmol) en dioxano (1 ml) desgasificada con argón se agregó carbonato de cesio (0,133 g, 0,409 mmol) y cloruro de cobre(I) (0,0100 g, 0,101 mmol). La reacción se selló en un frasco con tapa a rosca y se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se cargó directamente en un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal

del 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 22 mg del compuesto del título (21% de rendimiento).

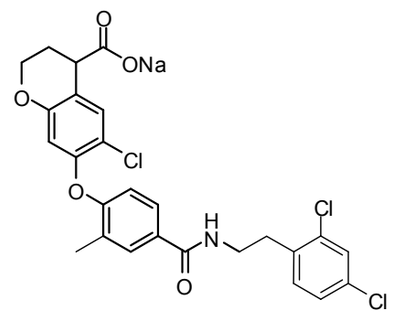
Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,022 g, 0,042 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,087 ml, 0,087 mmol). La reacción se agitó toda la noche y luego se concentró. El residuo se recogió en vacío y se acidificó con 1M ácido clorhídrico y es extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparatoria eluyendo con 95:5:1 diclorometano/metanol/ácido acético glacial y dio 11 mg del compuesto del título (53% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico (0,011 g, 0,0220 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,0462 ml, 0,0231 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente y dio 11

mg del compuesto del título (95,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 182

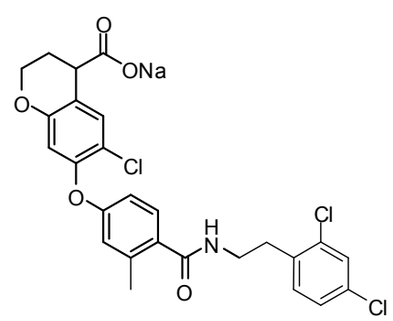
6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 181, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 183

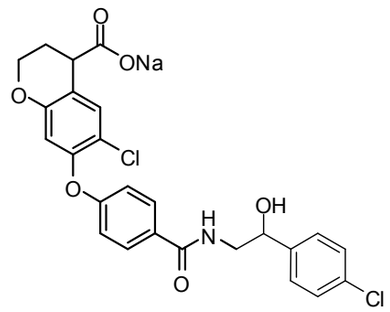
6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 181, sustituyendo ácido 4-bromo-2-metilbenzoico por ácido 4-bromo-3-metilbenzoico. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 184

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



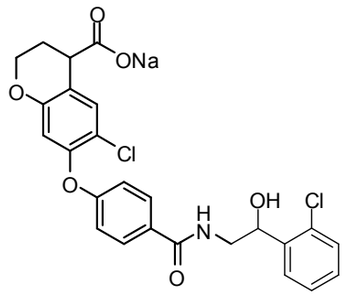
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol), clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol (0,033 g, 0,16 mmol), N-etil-N-isopropilpropopan-2-amina (0,030 ml, 0,17 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,018 g, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% de ácido cítrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estaba sobre un sistema Biotage SP1 usando 25%-100% de un gradiente lineal de EtOAc/hexanos y dio 56 mg del compuesto del título (80% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,056 g, 0,11 mmol) en una solución de 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,22 ml, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 46 mg del compuesto del título (87% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,046 g, 0,092 mmol) en metanol (1 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,18 ml, 0,092 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente y dio 46 mg del compuesto del título (96% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 185

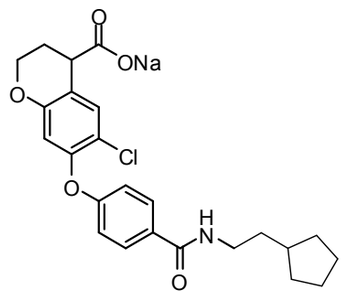
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, reemplazando el clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol por clorhidrato de 2-amino-1-(2-clorofenil)etanol. MS (apci) m/z 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 186

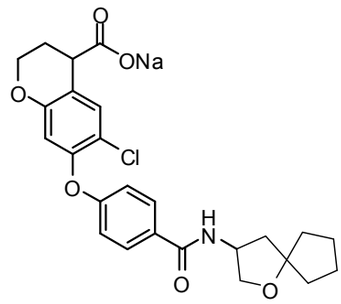
6-Cloro-7-(6-4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, sustituyendo clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol con 2-ciclopentiletanamina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 444,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 187

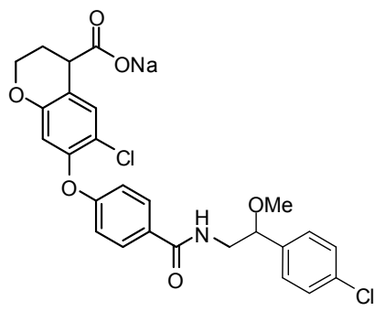
7-(4-(1-oxaespiro[4,4]propan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, sustituyendo clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol con 1-oxaespiro[4.4]nonan-3-amina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 472,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 188

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano: A una solución de 4-nitrobencenosulfonamida (0,628 g, 3,10 mmol) e hidróxidode potasio (0,410 g, 6,21 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se agregó diacetato de yodobenceno (1,00 g, 3,10 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida y dio 980 mg del compuesto del título (78,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(4-clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina: A una suspensión de 1-cloro-4-vinilbenceno (0,1195 ml, 0,9957 mmol), hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) (0,01856 g, 0,04979 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom (300 mg) en acetonitrilo seco (2,5 ml) desgasificada con argón se agregó [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano (0,6037 g, 1,494 mmol) en porciones durante 2 horas como un sólido. Se agitó toda la noche bajo argón, luego se cargó directamente en un sistema Biotage SP1 eluyendo con 2%-30% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 276 mg del compuesto del título (81,8% de rendimiento).

Paso C: Preparación de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida: 2-(4-Clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,276 g, 0,815 mmol) se disolvió en 8 ml de metanol y 4 ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, y luego se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con 5%-50% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 231 mg del compuesto del título (76,5% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato: Una solución de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida (0,231 g, 0,6230 mmol), bencenotiol (0,1910 ml, 1,869 mmol), y carbonato de potasio (0,3444 g, 2,492 mmol) en 49:1 acetonitrilo/DMSO (15

ml) se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,6798 g, 3,115 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y el material crudo se cargó directamente en n sistema Biotage SP1 eluyendo con 5%-40% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 129 mg del compuesto del título (72,46% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina: A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butilo (0,129 g, 0,451 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se recogió en agua. Se agregó hidróxido de sodio (1M) y el pH fue >13. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 71 mg del compuesto del título (84,7% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-clorofenil)-2-metoxicarbamoil)fenoxi)croman-4-caboxilato de etilo: A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina (0,071 g, 0,38 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,060 g, 0,16 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,022 g, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina

(0,037 g, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se cargó en un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 67 mg del compuesto del título (77% de rendimiento).

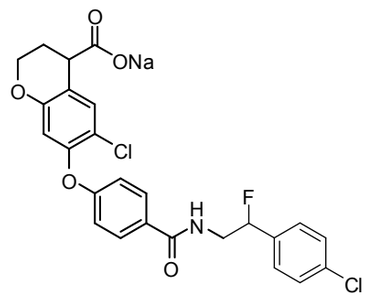
Paso G: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,067 g, 0,12 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,26 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, y luego se concentró, se diluyó con agua, y se acidificó con 1M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 56 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

Paso H: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,056 g, 0,108 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de

sodio en metanol (0,228 ml, 0,114 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se conentró y el reisduo se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró y dio 56 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 189

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)roman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo: A una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (1,00 g, 5,71 mmol) en trimetilsilanocarbonitrilo puro (7,62 ml, 57,1 mmol) se agregó yoduro de zinc(II) (0,0912 g, 0,386 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 1,57 g del compuesto del título (100% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo (1,57 g, 5,73 mmol) en

diclorometano (20 ml) bajo argón a -78°C se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,51 ml, 11,5 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, luego se calentó a 0°C y es dejó agitar durante otros 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de agua helada y bicarbonato de sodio saturado y se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 1,05 g del compuesto del título (89% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo (0,263 g, 1,29 mmo) en THF (2 ml) se agregó un complejo de borano y DMS (0,134 ml, 1,42 mmol) y la reacción se calentó a reflujo bajo argón durante una hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de la reacción nuevamente se calentó a reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 1M hidróxido de sodio y el pH llegó a 13. La reacción se extrajo tres veces con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturad, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 217 mg del compuesto del título (80,9% de rendimiento).

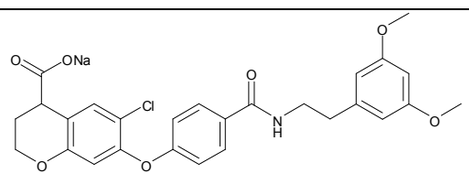
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina (0,126 g, 0,606 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,114 g, 0,303 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,0412 g, 0,303 mmol) en DMF (2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0697 g, 0,363 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 161 mg del compuesto del título (93,8% de rendimiento).

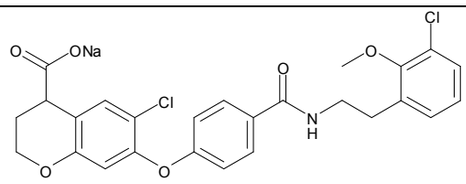
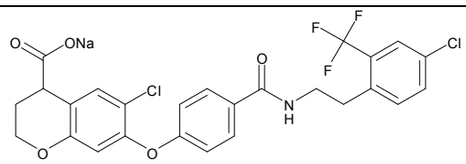
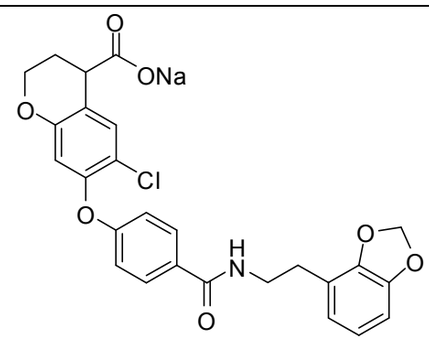
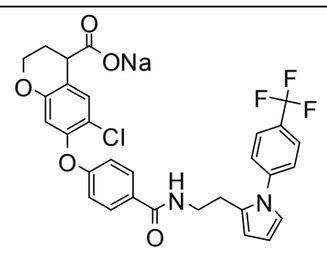
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,161 g, 0,284 mmol) en 3:1 THF/etanol (4 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,341 ml, 0,341 mmol) y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio

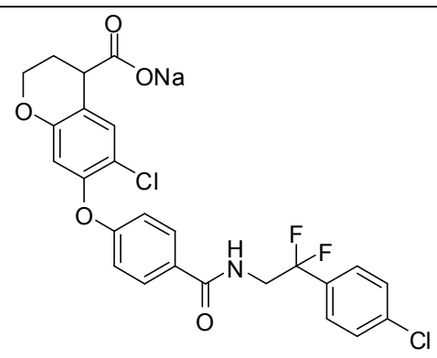
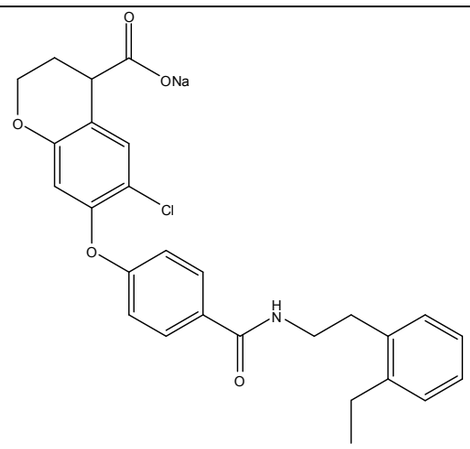
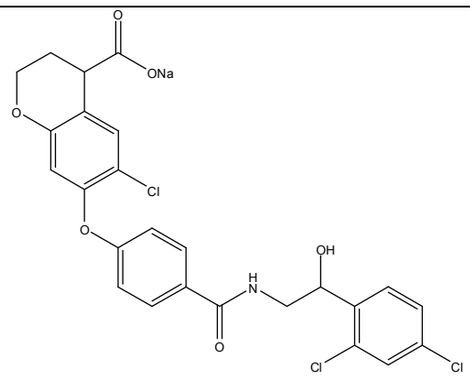
saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 121 mg del compuesto del título (79,7% de rendimiento).

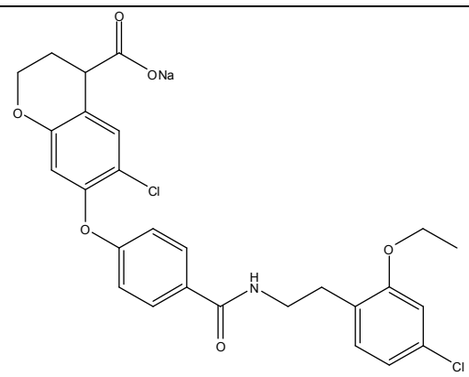
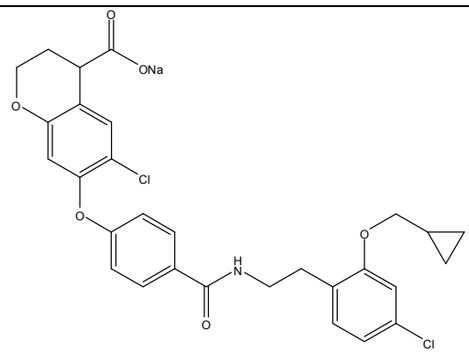
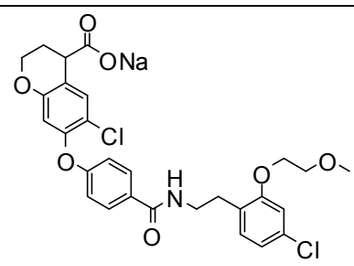
Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,122 g, 0,226 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,476 ml, 0,238 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos y se concentró y dio 122 mg del compuesto del título como un sólido blanco (96,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H).

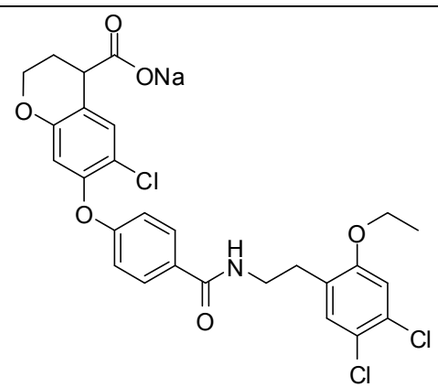
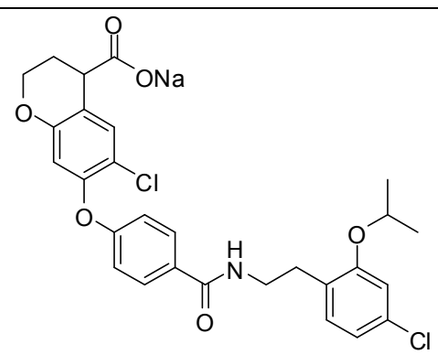
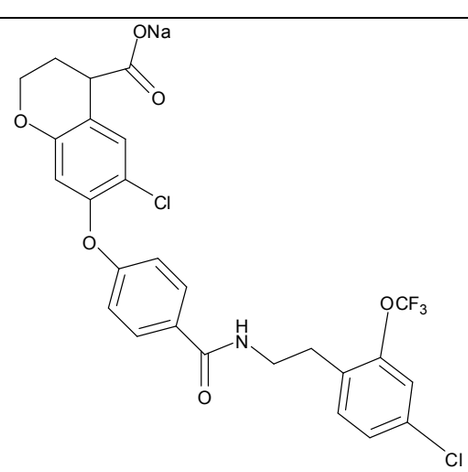
La Tabla 1 proporciona otros compuestos que se fabricaron mediante métodos descritos en la presente.

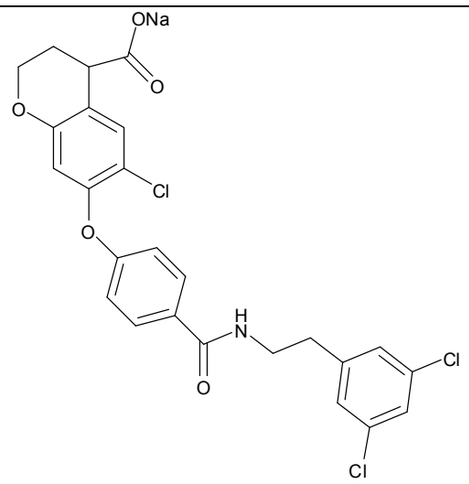
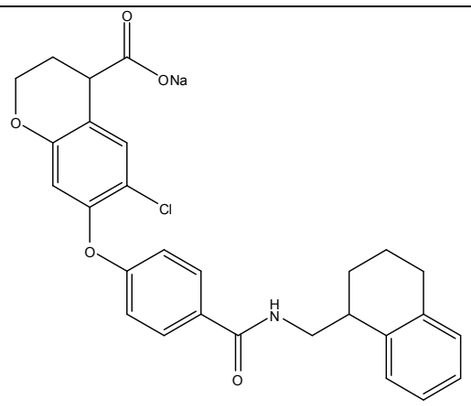
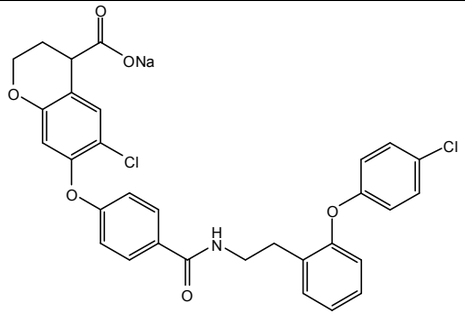
Ej. N°	Estructura	Nombre	Datos de MS o ^{1}H NMR
190		6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 512,2 (M-Na+2H)

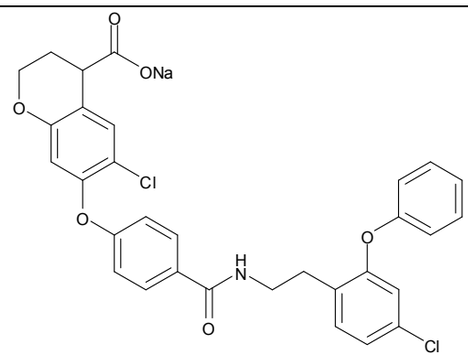
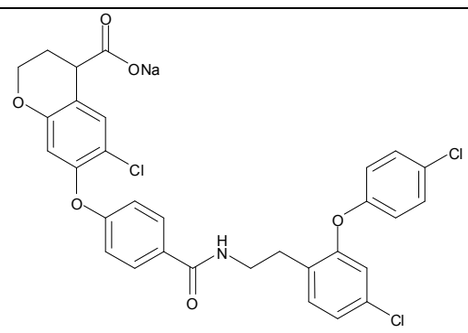
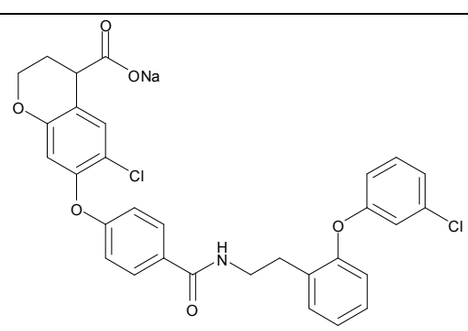
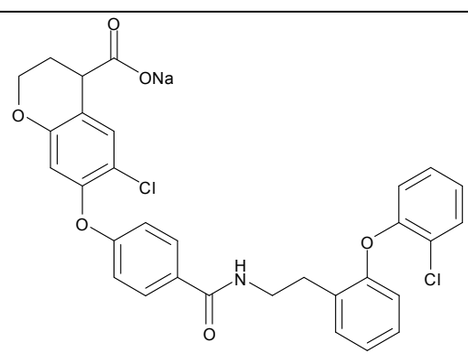
191		6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 516,1 (M-Na+2H)
192		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 554,1 (M-Na+2H)
193		7-(4-(2-(benzo[d][1,3] dioxol-4-il) etilcarbamoil) fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 495,9 (M-Na+2H)
194		6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-pirrol-2-il)	MS (apci) m/z = 584,9 (M-Na+2H)

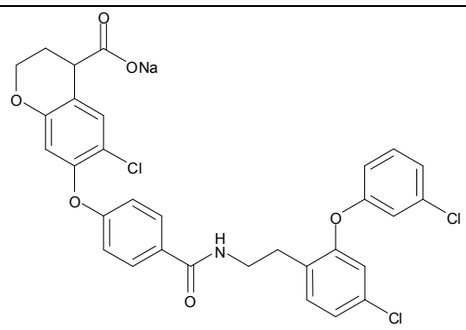
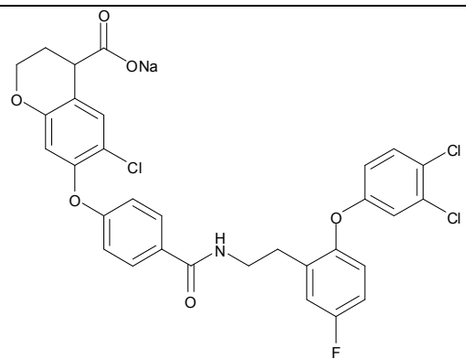
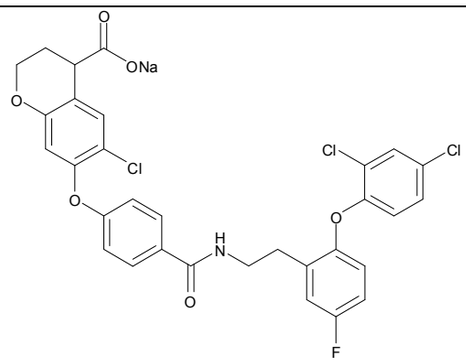
		etilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	
195		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
196		6-cloro-7-(4-(2-etilfenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 480,0 (M-Na+2H).
197		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H).

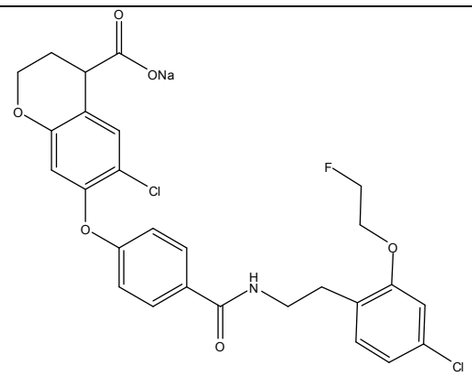
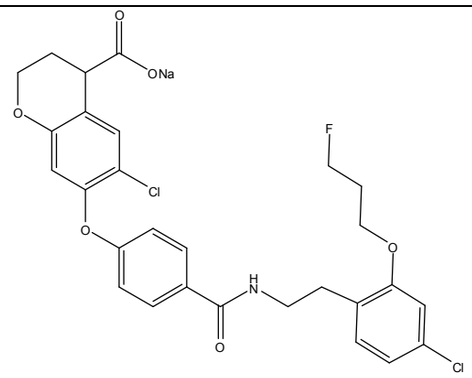
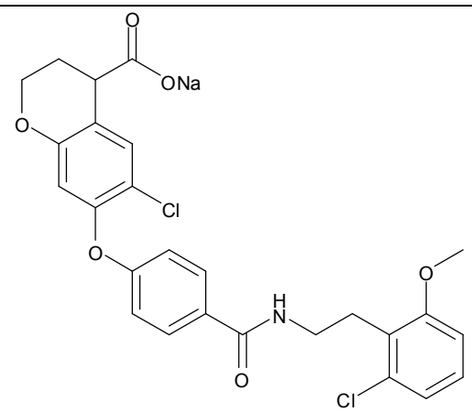
198		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H).
199		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H).
200		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H).

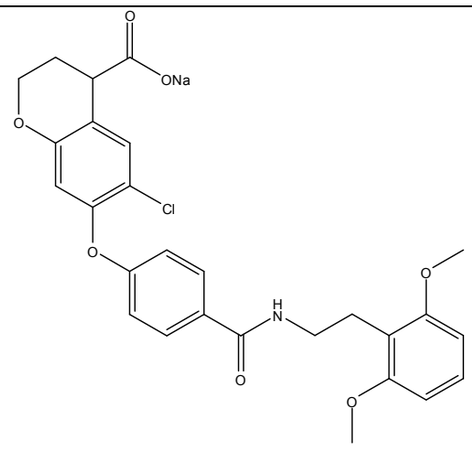
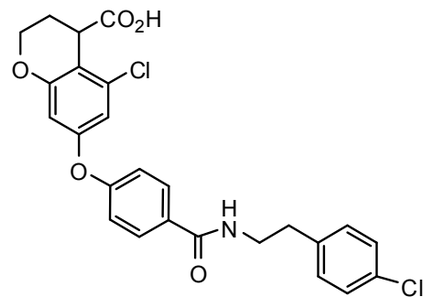
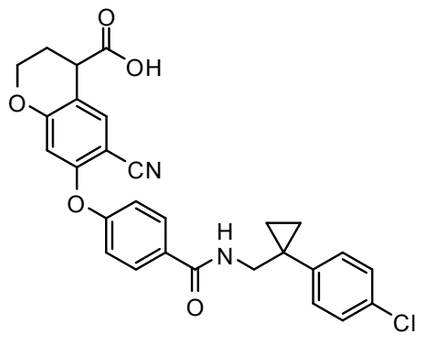
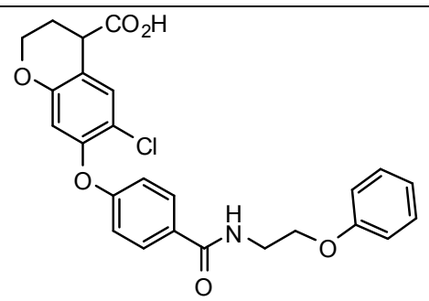
201		6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H).
202		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H).
203		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro metoxi)fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H).

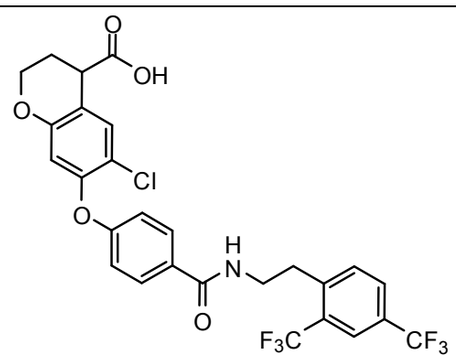
204		6-cloro-7-(4-(3,5-dicloro fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
205		6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H).
206		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

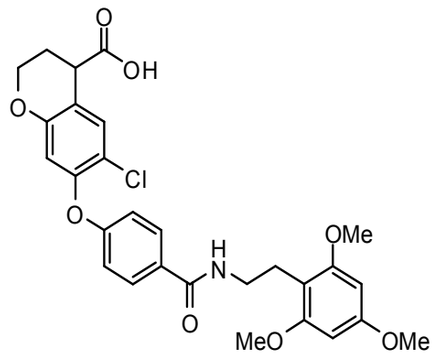
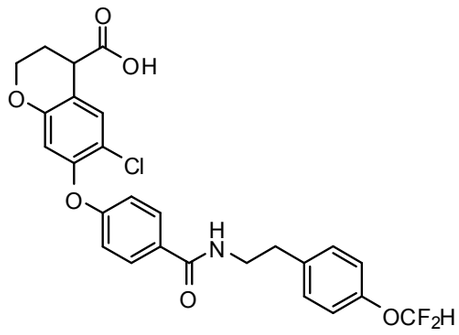
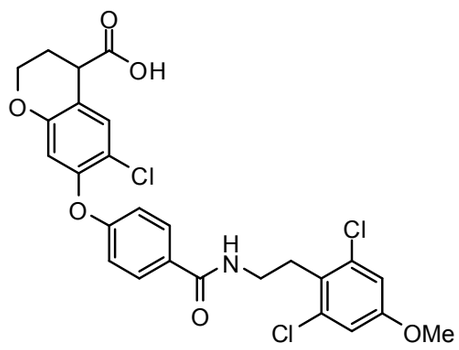
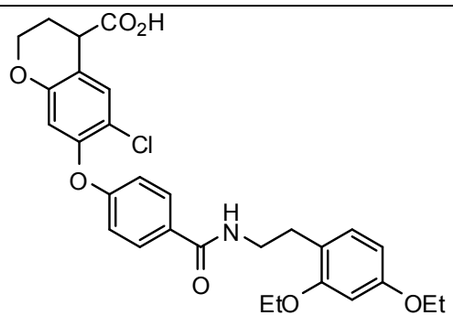
207		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)
208		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,1 (M+2H-Na)
209		6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)
210		6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

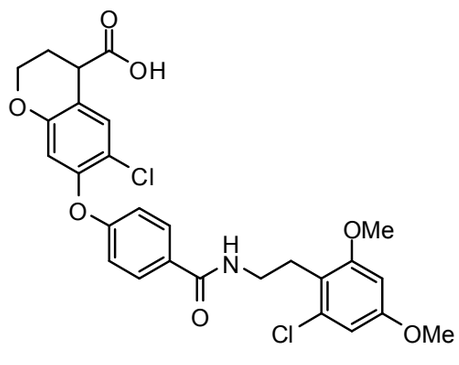
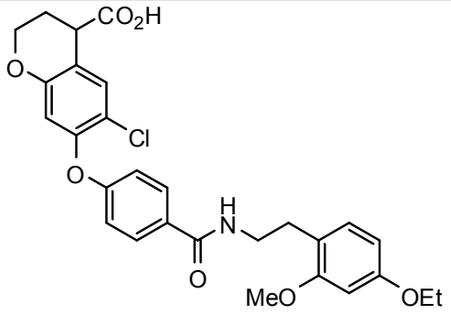
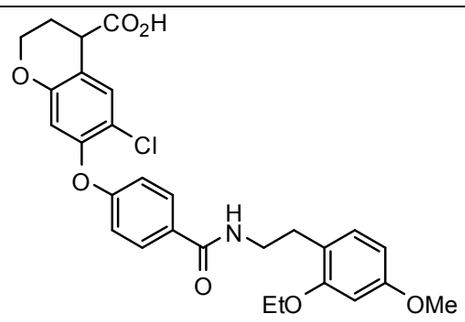
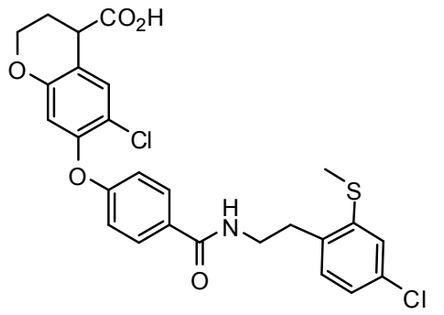
		sodio	
211		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,0 (M+2H-Na)
212		6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)
213		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)

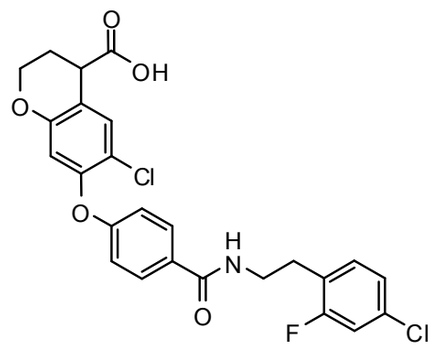
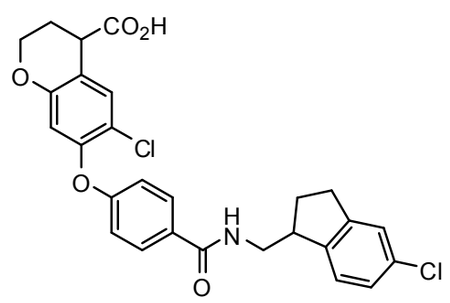
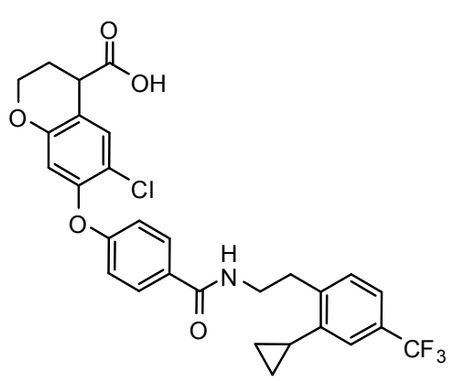
214		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 547,9 (M+2H-Na)
215		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)
216		6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 515,9 (M+2H-Na)

217		6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 512,0 (M+2H-Na)
218		Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 486
219		Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil) ciclopropil) metilcarbamoil) fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 503
220		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 468

221		Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluoro metil)fenetil carbamoil) fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, D_6 DMSO) □ 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,81 (c, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,51 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,55-3,52 (c, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,20 (m,

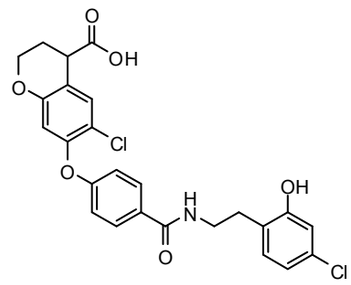
			1H), 1,76 (m, 1H).
222		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 542
223		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 518
224		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 552
225		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 540

226		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi, pos) m/z = 546
227		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
228		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 532

230		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 504
231		Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 512
232		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 560

Ejemplo 233

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una suspensión de clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparación 8: 23,4 g, 105 mmol) en DCM (200 ml) se agregó trietilamina (16,8 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no se disolvieron). A esto se agregó consecutivamente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 37,8 g, 100 mmol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmol) y clorhidrato de N1-(etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos se disolvieron después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de 1M HCl, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó agregando hexanos (1,5 L) y dio 6-cloro-7-(4(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmol).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una

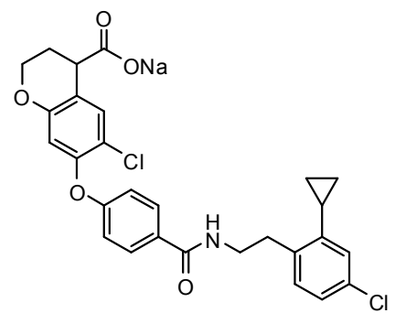
solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmol) en 3:1 THF/EtOAc (200 ml) se agregó hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente, en cuyo punto fue completa como se determinó mediante cromatografía de capa delgada. La reacción se concentró al 25% de volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua, y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto inicialmente se hizo aceite, pero se hizo sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmol) como un sólido.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada, enfriada (0°C) de tricloruro de boro en diclorometano (13,6 ml, 1,0 M, 7 equivalentes) se agregó, en porciones durante 2 minutos, ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico sólido (1,0 g 1,94 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente agitada durante 8 horas y luego se calentó a 35°C durante 24 horas. La reacción se enfrió con 5 ml de agua (se observó efervescencia significativa mientras se agregaba primero 2 ml) y luego se agregaron 6 ml de Na_2CO_3 saturado para llevar el pH a 4. Durante el último 1 ml de agregado, se formaron

cantidades significativas de precipitados en la capa orgánica inferior. El baño caliente se eliminó y se reemplazó con un baño de hielo. El material se agitó durante 5 minutos en un baño de hielo, luego se recogieron sólidos en una frita media, lavando una vez con 5 ml de MTBE enfriado. Este material se purificó mediante cromatografía de Biotage con metanol en acetato de etilo para proporcionar el ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico deseado (195 mg). MS (apci, neg) m/z = 500. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,45 (t, 1H), 7,82, (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,60 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Ejemplo 234

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 1,39

g, 3,52 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,59 g, 3,85 mmol) y 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanamina (Preparación 5, 0,904 g, 3,85 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se agregó clorhidrato de 1-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,806 g, 4,02 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la solución se diluyó con 100 ml de agua, se agitó durante 10 minutos más y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo para proporcionar 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0,21 g). MS (apci, pos) m/z = 594.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (129 mg, 0,22 mmol) en 2 ml de tolueno se agregó consecutivamente agua (0,1 ml), fosfato de potasio (138 mg, 0,65 mmol), triciclohexilfosfina (24 mg, 0,087 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,435 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio (II) (10

mg, 0,043 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de nitrógeno. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo separador y después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio un aceite marrón. Este material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con 75/25 hexanos/EtOAc para proporcionar 83 mg de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 554.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (83 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de 1,5 ml de tetrahidrofurano y 0,7 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 0,60 ml de 1M hidróxido de sodio acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual la reacción se determinó que era completa mediante cromatografía de capa delgada (90/10/1 cloroformo/metanol/EtOAc). La mezcla de la reacción se diluyó con 5 ml de EtOAc y 2,5 ml de 1M HCl, luego se

transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 61 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 526.

Paso D: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee)>98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

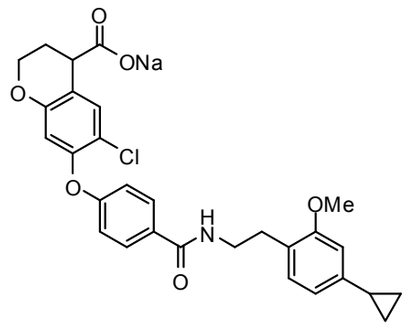
Paso F: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en el Paso D (pico 2, 83 mg) se disolvió en 1 ml de metanol, y se agregó 0,026 ml de 25% de metóxido

de sodio en metanol. El solvente se evaporó y el residuo se evaporó desde éter y dio 60 mg de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,58 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,22 (t, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -16,63° (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en el Paso D, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 luego se preparó en forma similar a la provista en el Paso E. MS (apci, pos) m/z = 526. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que era menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 235

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 1,90 g, 5,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,85 g, 5,35 mmol) y 2-(2-metoxi-4-bromofenil)etanamina (Preparación 6, 1,28 g, 5,55 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml) se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,16 g, 6,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución se diluyó con 150 ml de agua, se agitó durante 10 minutos más y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se agregó HCl acuoso (1M, 50 ml) para permitir la separación de capas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo para proporionar 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (1,81 g). MS (apci, pos) m/z = 590.

Paso B: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (130 mg, 0,22 mmol) en 2 ml de tolueno se agregó sucesivamente 0,1 ml de agua, fosfato de potasio (141 mg, 0,66 mmol), triciclohexilfosfina (25 mg, 0,08 mmol) y ácido ciclopropilborónico (38 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (10 mg, 0,04 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla luego se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo un globo de nitrógeno. Después de 3,5 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se determinó que la reacción había terminado mediante cromatografía de capa delgada (50/50 hexano/EtOAc). La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo separador y después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con 75/25 hexano/EtOAc y dio 73 mg de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 550.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,07 g, 0,133 mmol) en una mezcla de 1,2 ml de THF y 0,6 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 0,53 ml de 1M NaOH acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de la reacción se diluyó con 6 ml de EtOAc y 3 ml de 1M HCl acuoso, luego se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 62 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 523.

Paso D: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil)-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 60 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-

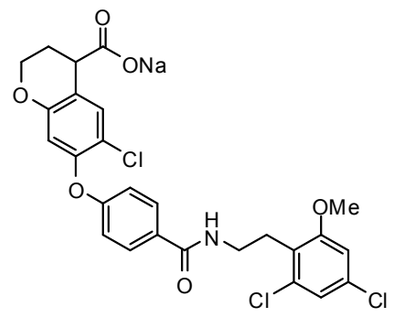
(4-(4-ciclopropil-2-metoxicarbamoil)fenoxi)roman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

Paso E: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, 10,7 g, 20,5 mmol) se recogió en 40 ml de THF y 75 ml de EtOH. La solución se trató con metóxido de sodio (41,0 ml de 0,5 M en metanol, 20,5 mmol). La mezcla se mantuvo como una solución y se agitó durante 5 minutos. Los costados del matraz se enjuagaron con 50 ml de etanol y la mezcla se concentró en vacío. Se agregó EtOH (100 ml) y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se colocó bajo alto vacío a 55°C (temperatura de baño de arena) durante 60 horas para proporcionar (S)-6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (11,3 g, 20,8 mmol) como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 522. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,82 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Durante la separación quiral descrita en el Paso D, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso E. MS (apci, pos) m/z = 522. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 236

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato: A una solución agitada del ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 0,75 g, 2,0 mmol), 2-hidroxibenzotriazol hidratado y 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina (Preparación 7, 0,48 g, 2,19

mmol) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche por conveniencia. La solución se diluyó con 60 ml de agua y después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 30 ml de EtOAc. Se agregó 1M HCl (30 ml) para permitir la separación de capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 40M, eluyendo con 70/30 hexano/EtOAc, y dio 0,56 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un vidrio blanco. MS (apci, pos) m/z = 578.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato (0,56 g, 0,97 mmol) en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 3,9 ml de 1M hidróxido de sodio acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se vertió en un embudo separador que contenía 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de 1M ácido clorhídrico acuoso. Después de agitar, la capa racémica se lavó con 20 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,60 ml de un aceite amarillo

claro. Para la conversión en al sal de sodio, el material se disolvió en 10 ml de metanol y se agregó 0,22 ml de 25% metóxido de sodio en metanol. El solvente se evaporó, y el residuo se evaporó desde éter y dio 0,54 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un vidrio blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548.

Paso C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna de CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

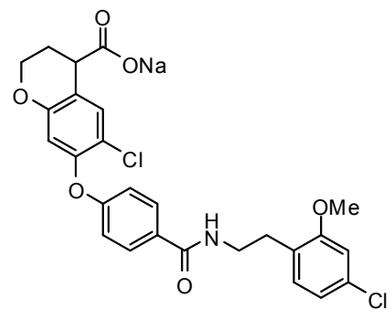
Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en el Paso C (pico 2, 0,56 g, 0,97 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol y se agregó 0,22 ml de 25%

de metóxido de sodio en metanol. El solvente se evaporó y el residuo se evaporó desde éter y dio 0,54 g de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un vidrio blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548. . ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,50 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,23 (dt, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 550. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 237

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

A una suspensión de clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenetil)etanamina (Preparación 8, 23,4 g, 105 mmol) en DCM (200 ml) se agregó trietilamina (16,8 ml, 120 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no se disolvieron). A esto se agregó sucesivamente ácido 4-(5-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 37,8 g, 100 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos se disolvieron después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de 1M HCl, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó agregando hexanos (1,5 L) y dio 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmol).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmol) en 3:1 THF/EtOH (200 ml) se agregó hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmol) y la reacción se dejó agitó toda la noche a temperatura ambiente en cuyo punto terminó como se determinó mediante cromatografía de capa delgada. La reacción se concentró al 25% del volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto inicialmente se hizo un aceite, pero se hizo sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmol) como un sólido blanco.

Paso C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

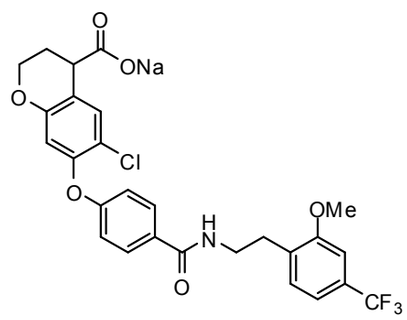
Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, 32,4 g, 62,7 mmol) se suspendió en THF (55 ml) y se agregó EtOH (100 ml) y luego metanolato de sodio en metanol (125 ml, 62,7 mol) y la reacción se dejó agitar durante 2 minutos, en cuyo punto todo se eliminó de la solución. La mezcla se diluyó con EtOH (300 ml) y se concentró sobre el evaporador giratorio. El residuo se recogió en 500 ml de EtOH y se concentró dos veces para eliminar todo el MeOH residual y dio la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido que fluye libremente. MS (apci, pos) m/z = 516. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,42 (br s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,76 (m, 1H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -17,46° (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-

cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 550. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 238

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una porción de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 0,7 g, 1,86 mmol) se diluyó con diclorometano (1 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en diclorometano (1,02 ml, 22,04 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se agregaron 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (Preparación 9, 0,448 g, 2,04 mmol) y DIEA (1,13 ml, 6,50 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se

cargó directamente en un cartucho biotage 25 y eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos y dio 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (624 mg, 1,08 mmol, 58,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,173 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (1 ml) y luego se agregó hidróxido de sodio (692 µl de una solución acuosa 1M, 0,692 mmol) y etanol (500 µl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato d etilo y 2N HCl acuoso. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando dos placas de gel de sílice preparativas de 0,5 mm eluyendo con 10% de metanol/diclorometano y dio y dio ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (61 mg, 0,111 mmol, 64,1% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,48 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (t, 1H), 3,47 (q, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

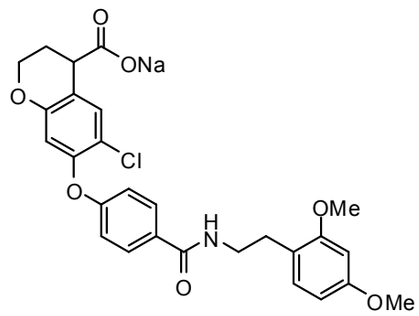
Paso C: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. . ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,86 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,081 mmol) se diluyó con THF (300 µl) y luego se agregó metóxido de sodio (182 µl, 0,091 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró y se colocó

bajo vacío toda la noche. El residuo se suspendió en etanol y se concentró. El material se secó bajo vacío a 60°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche y dio la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40 mg, 0,073 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 239

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamol)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 9,099 ml, 3,185 mmol) en DMF se trató sucesivaente con N-etil-N-isopropan-2-amina (0,8321 ml, 4,777 mmol), hemisulfato de 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina (comercialmente disponible en ChemBridge Corporation, 0,95 g, 2,07 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,7326 g, 3,822 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,1300 g, 0,9554 mmol) a temperatura ambiente. La

reacción se agitó durante 14 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó en vacío, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con 20% a 75% de acetato etilo-hexanos proporcionó 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (1,355 g, 2,324 mmol) como un sólido blancuzco.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman)-4-carboxilato de etilo (1,25 g, 2,31 mmol) n 2:1 THF-Etanol (25 ml) se trató con hidróxido de sodio (9,26 ml, 9,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la HPLC mostró la conversión completa y limpia en un pico más polar. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con cloruro de hidrógeno (9,72 ml, 9,72 mmol). Se agregó salmuera y la reacción se transfirió a un embudo separador. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica presentó un solo punto (10% de MeOH en $CHCl_3$ con algunas gotas de AcOH). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío y dio 1,2 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512.

Paso C: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) y eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, 32 mg, 0,063 mmol) se disolvióen 3:1 THF-MeOH (2 ml de volumen total) se trató con metanolato de sodio, 0,5 M en MeOH (125 µl, 0,063 mmol) a temperatura ambiente con agitación rápida. Después de 10 minutos, la reacción se concentró en vacío hacia un semisólido blanco que se suspendió en acetato de etilo y se concentró hacia un sólido blanco. Los sólidos se suspendieron en etanol, y la suspensión se concentró en vacío (4 torr en un evaporador giratorio a 50°C) y los sólidos resultantes se secaron bajo alto vacío durante 24 horas y dieron 33 mg de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-

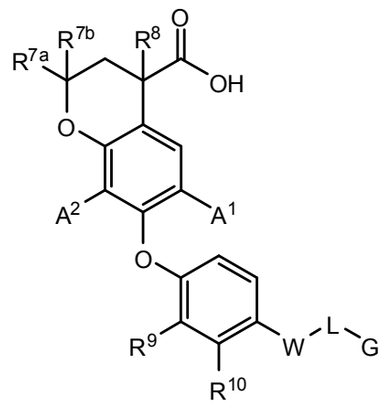
dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512. MS (apci, neg) m/z = 510.

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 512. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXICROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Compuestos de la Fórmula I



I

en donde A^1, A^2, W, L, G, R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9 y R^{10} tienen las definiciones que se dieron en la memoria descriptiva, son moduladores de receptor de DP2 que son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXICROMAN CARBOXÍLICO 6-SUSTITUIDO

La presente invención se relaciona con compuestos novedosos, con composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de esta invención, con un proceso para fabricar compuestos de esta invención y con el uso de compuestos de esta invención en terapia. Más específicamente, esta invención se relaciona con ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico 6-sustituido útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica y otras enfermedades inflamatorias mediadas por prostaglandina D_2 (PGD_2).

DP2 es un receptor acoplado a la proteína G que se expresa selectivamente en tipos celulares que median la inflamación alérgica que incluyen células madre, basófilos, eosinófilos y células Th2 y existen pruebas crecientes de que cumple una función crítica en la fisiopatología de la alergia (Hirai et. al., Journal of Experimental Medicine (2001) 193:255-261). Los ligandos endógenos para DP2 (PGD2 y sus metabolitos activos) son creados por células madre activadas y por células Th2, y se pueden detectar fácilmente en sitios de enfermedad alérgica. El agonismo de DP2 promueve la migración y/o la activación de basófilos, eosinófilos y células Th2 in vitro e in vivo (Kostenis and Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158), lo cual sugiere que este receptor puede impulsar procesos de enfermedad in vivo. En apoyo de esto, ratones a los que se hizo deficientes en DP2 mediante la activación de genes a

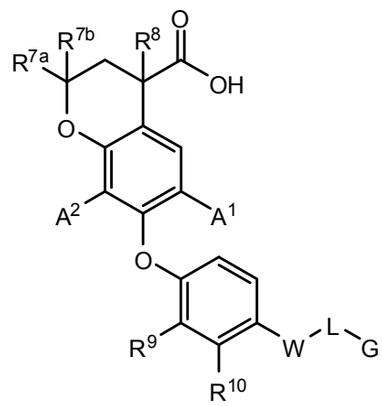
través de la recombinación homóloga muestran pruebas de respuestas alérgicas reducidas en modelos preclínicos de asma y dermatitis atópica. Se han informado resultados similares usando inhibidores de moléculas pequeñas selectivos de DP2 (revisados en Pettipher, et. al., Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:313-325).

La validación clínica para DP2 como blanco para la enfermedad alérgica también está provista por Ramatroban (BAY u34505). Ramatroban se desarrolló originalmente como un antagonista de receptor de Tromboxano A2 (TP) pero presentó una actividad clínica inesperada en la alergia, que no se pudo explicar fácilmente por su actividad contra TP. Recientemente se ha mostrado que Ramatroban también es un inhibidor de DP2 y su actividad en modelos preclínicos de alergia se puede recapitular usando inhibidores selectivos de DP2 pero no de TP (Sugimoto et. al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305:347-352; Takeshiti et. al., International Immunology (2004) 16:947-959). Estos hallazgos respaldan el punto de vista de que la eficacia clínica observada con Ramatroban en la enfermedad alérgica se debe a su actividad contra DP2. Ramatroban actualmente está aprobado en Japón para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. Basado en la validación de DP2 como un blanco de fármaco en la alergia muchos han intentado desarrollar inhibidores de DP2 para el tratamiento de la enfermedad alérgica, y el primero de éstos ahora ha ingresado en el desarrollo clínico.

La solicitud de patente internacional, publicación número WO 2004/058164 revela entre otros, ciertos derivados de ácido fenoxifenilacético 2-susituido que modulan el receptor selectivo de PGD_2 CRTH2 (molécula homóloga de receptor expresada en células Th2), ahora más comúnmente denominado DP2. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como el asma y la inflamación alérgica.

Se ha descubierto ahora que ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico que tienen un grupo unido a amida en la posición 4 del grupo fenoxi son antagonistas de receptor de DP2.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en donde:

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo de C_{1-4}) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo de C_{1-4}) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (2-4C)alquenuileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-C(=O)NR^2-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH_2OH;

R^4 es hidrógeno o metilo;

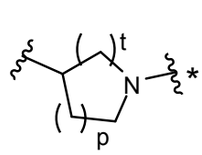
R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo,

o R^5 y R^6 junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo,

siempre que cuando m = 0 y n = 0, entonces R^5 y R^6 no formen un anillo con el carbono al cual están unidos;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



where t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente unido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que

tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquiil-O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en donde Ar^2 se sustituye optativamente además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo) y CF_3;

R^{7a}, R^{7b} y R^{8} son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^{9} es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Se ha hallado que los compuestos de acuerdo con la presente invención son antagonistas de DP2 y son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y pueden en consecuencia prepararse y aislarse en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica, o en una forma anantioméricamente pura.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de ellos. Además, los compuestos de la Fórmula I incluyen otras sales de dichos compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente aceptables, y que pueden ser útiles como compuestos intermedios para preparar y/o purificar compuestos de la Fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de la Fórmula I.

Ejemplos de sales de la Fórmula I incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, sodio o potasio, o

sales de metales alcalinotérreos, tales como sales de calcio. Se menciona particularmente la sal de sodio.

Otro ejemplo de una sal incluye una sal de trometamina (nombre de IUPAC 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol; también denominado Tris).

También se apreciará que los compuestos de la Fórmula I o sus sales se pueden aislar en la forma de solvatos, y por consiguiente que cualquier solvato está incluido dentro del alcance de la presente invención.

El término "(1-4C)alquilo" usado en la presente se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada saturada de uno a cuatro átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, en forma no taxativa, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

El término "(2-4C)alquenileno" como se usa en la presente se refiere a un radical de hidrocarburo bivalente de cadena lineal o ramificada de dos a cuatro átomos de carbono que tiene un enlace doble. El enlace doble puede estar en la orientación *cis o trans*.

El término "(2-3C)fluoro alquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_2-C_3 en donde uno de los átomos de hidrógeno se reemplaza por un átomo de flúor.

El término "(1-3C)difluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en donde dos de los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un átomo de flúor.

El término "(1-3C)trifluoroalquilo" como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en donde tres de los átomos de hidrógeno se reemplazan cada uno por un átomo de flúor.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN, Cl, (1-4C alquilo) o ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN, Cl, metilo o ciclopropilo.

In certain embodiments, A^1 is CN, Cl or cyclopropyl.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN o Cl.

En ciertas realizaciones, A^1 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, A^1 es CN. En ciertas realizaciones, A^1 es Cl. En ciertas realizaciones, A^1 es (1-4C alquilo). Un ejemplo de A^1 es metilo. En ciertas realizaciones, A^1 es ciclopropilo. En ciertas realizaciones, A^1 es OMe. En ciertas realizaciones, A^1 es Br.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de H, Br, Cl, ciclopropilo y metilo.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de H, Br, Cl, y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y Br.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y Cl.

En ciertas realizaciones, A^2 se selecciona de hidrógeno y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^2 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, A^2 es Cl. En ciertas realizaciones, A^2 es Br. En ciertas realizaciones, A^2 es (1-4C alquilo). Un ejemplo particular es metilo. En ciertas realizaciones, A^2 es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 se selecciona de Cl, CN y ciclopropilo, y A^2 se selecciona de H, Cl y ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 se selecciona de CN, Cl y ciclopropilo, y A^2 es H.

En ciertas realizaciones, A^1 es CN y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es ciclopropilo y A^2 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es Br.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos Cl.

En ciertas realizaciones, A^1 es Cl y A^2 es ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos ciclopropilo.

En ciertas realizaciones, A^1 y A^2 son ambos hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^{7a} y R^{7b} son ambos metilo.

En ciertas realizaciones, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} es metilo.

En ciertas realizaciones, R^8 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^8 es metilo.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno o fluoro.

En ciertas realizaciones, R^9 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^9 es fluoro. En ciertas realizaciones, R^9 es metilo. En ciertas realizaciones, R^9 es NO_2.

En ciertas realizaciones, R^{10} es hidrógeno o fluoro.

En ciertas realizaciones, R^{10} es hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^{10} es fluoro. En ciertas realizaciones, R^{10} es metilo.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En ciertas realizaciones, cada uno de R^{7a}, R^{7b}, R^8, R^9 y R^{10} es hidrógeno.

En una realización, W es $-CONR^1-$. Un ejemplo de un valor particular para R^1 es hidrógeno. En una realización, W es $-NR^2CO-$. En una realización, R^2 es hidrógeno. En otra realización, R^2 es metilo. Ejemplos de valores para W son $-C(=O)NH-$, $-NHC(=O)-$ y $-N(CH_3)CO-$.
En una realización particular, W es $-C(=O)NH-$.

En una realización, L es un enlace.

En una realización, L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$.

En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 0 o 1 y m es 0, 1 o 2. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno de manera tal que L se seleccione de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

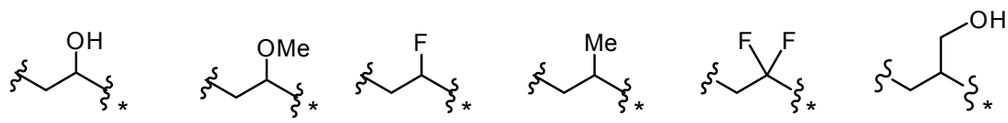
En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ donde uno m o n es 0.

En ciertas realizaciones, L es un enlace y CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 0 o 1, m es 1 o 2, y R^5 y R^6 junto con el átomo al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno cuando n es 1 cada uno de R^a y R^b es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen grupos $-CH_2$(cicloprop-1,1,-diilo) y $-CH_2CH_2$(cucloprop-1,1,-diilo) que tienen las estructuras:



En ciertas realizaciones, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F, y R^6 es hidrógeno, F o metilo. En ciertas realizaciones, n es 1 y m es 0. En ciertas realizaciones, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G.

En ciertas realizaciones, L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 1, m es 0, 1 o 2, R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o $-CH_2OH$, y R^4 es hidrógeno o metilo. En ciertas realizaciones, cada uno de R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno. En ciertas realizaciones, m es 0 y cada uno de R^5 y R^6 es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G.

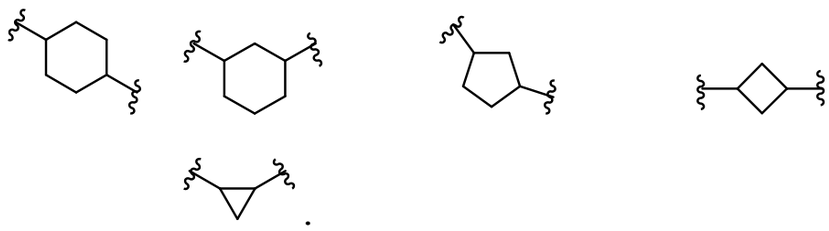
En ciertas realizaciones, L es (2-4C)alquenileno. Valores particulares para L incluyen $-CH_2=CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH=CH_2-$.

En ciertas realizaciones, L es -O(1-4C alquilo)-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-OCH_2-*$.

En ciertas realizaciones, L es -(1-4C alquilo)-O-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2O-*$.

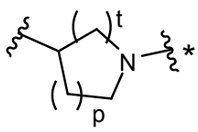
En ciertas realizaciones, L es -(1-4C alquilo)-S-* en donde el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2S-*$.

En ciertas realizaciones, L es (3-6C)cicloalquileno, es decir, un anillo de cicloalquilo divalente que tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo, en donde los radicales están ubicados en diferentes átomos de carbono dentro del anillo. Ejemplos incluyen anillos de ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:

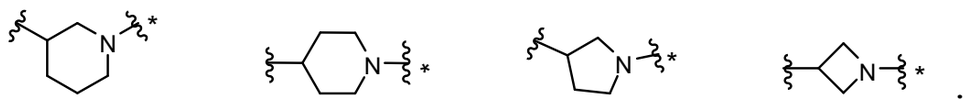


.

En ciertas realizaciones, L es $hetCyc^1$ que está representado por la fórmula



en donde t y p son lo definido anteriormente y el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (3-6C)cicloalquileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de $hetCyc^1$, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-*.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, y -(1-4C alquilo)-S-*.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L es $hetCyc^1$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, y (3-6C)cicloalquileno.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace y $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace y CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones, el grupo G es Ar^1.

En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(1-3C alquilo)$_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-

3C)difluoroalquilo –O-(1-3C)trifluoroalquilo, -OCH_2(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo.

En realizaciones particulares, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, $-OCH_2$(ciclopropilo), y propinilo. En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con 2 de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con 3 de dichos sustituyentes.

Valores particulares para G cuando está representado por Ar^1 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-terc-butoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometiltiofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-

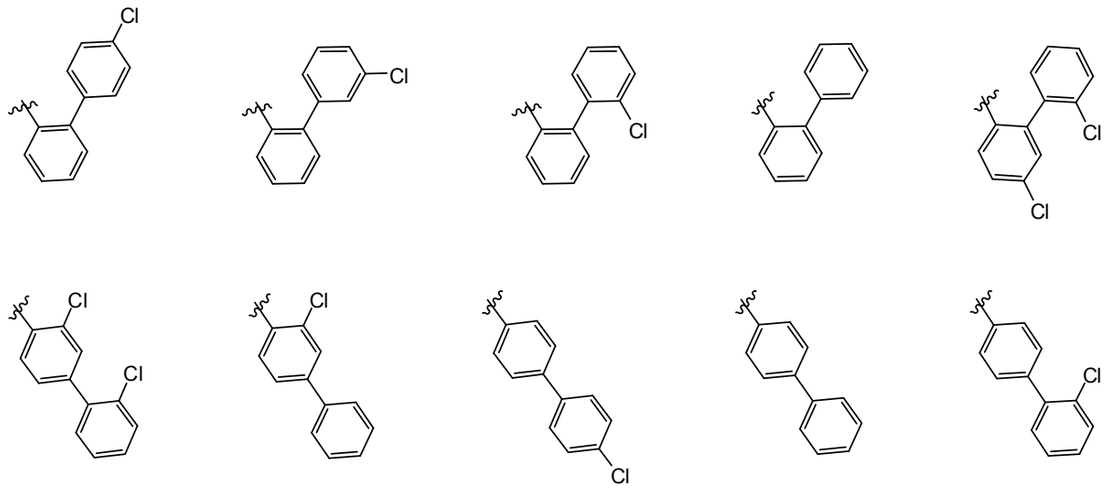
ciclopropilfenilo, 3-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-ciclopropilfenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-bromofenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2-cloro-4-ciclopropilfenilo, 2-cclopropil-4-clorofenilo, 2,4-dicloro-6-metoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 4-difluorometoxifenilo, 2-cloro-4,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 4-cloro-2,6-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2,4-dicloro-6-etoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-etil-4-clorofenilo, 2-propil-4-clorofenilo, 2,6-dicloro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-dietoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-3-clorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 2-tiometil-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-metoxifenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 2-terc-butoxi-4-clorofenilo, 2-ciclopropilmetoxi-4-clorofenilo, 2-isopropoxi-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-propoxi-5-clorofenilo, 4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenilo, 4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenilo, y 2-cloro-4-(propin-1-il)fenilo.

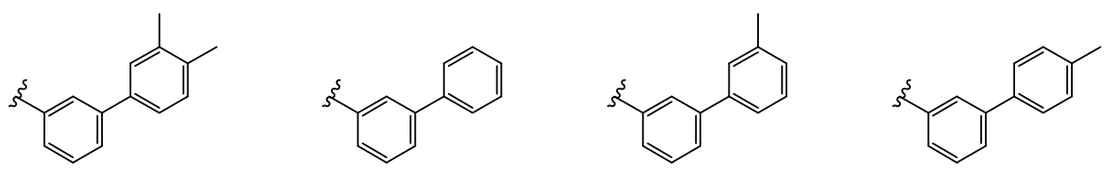
Otros valores para G representado por Ar^1 incluyen 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2-ciclopropil-4-trifluorometilfenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-metoxi-4-etoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo y 2-hidroxi-4-clorofenilo.

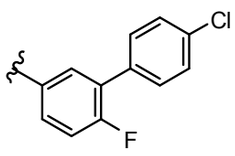
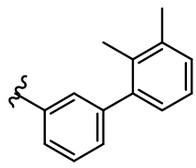
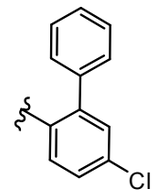
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2.

En ciertas realizaciones, Ar^2 es un grupo fenilo sustituido con Ar^3, en donde Ar^2 se sustituye optativamente también con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos Ar^3 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metulfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo.

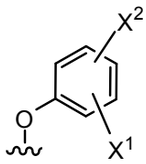
Los valores particulares para G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:





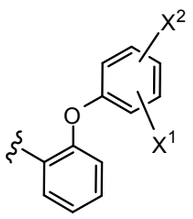
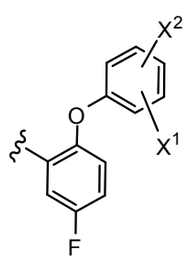
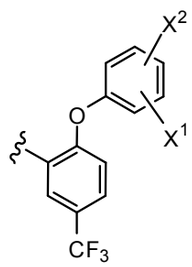
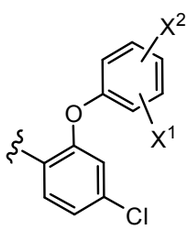
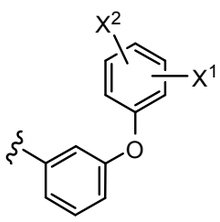




En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 se fenilo sustituido con O-Ar^4, en donde el grupo Ar^4 se sustituye también optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes de O-Ar^4 incluyen grupos fenoxi optativamente sustituidos con fluoro, cloro o bromo. Ejemplos particulares de O-Ar^4 pueden estar representados por la estructura:

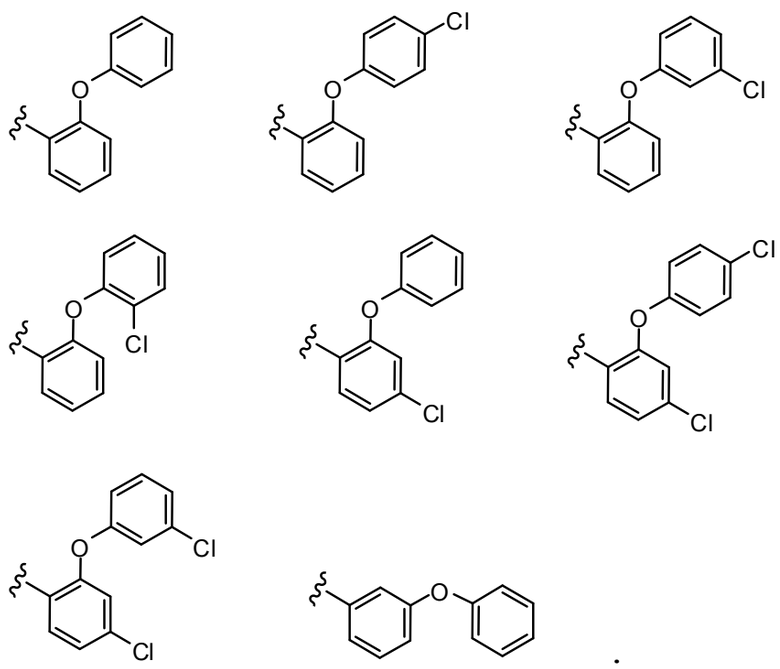


donde X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo.

Ejemplos de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

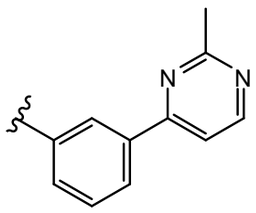






en donde X^1 y X se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo. Ejemplos particulares de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

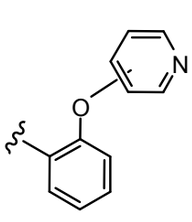


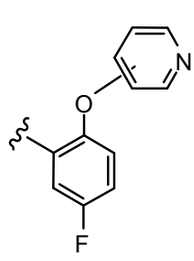
.

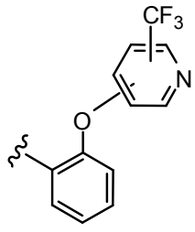
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 es fenilo sustituido con $hetAr^1$, en donde dicho Ar^1 optativamente también se sustituye con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes de $hetAr^1$ incluyen anillos de piridilo y pirimidilo. En ciertas realizaciones, $hetAr^1$ se sustituye con uno o más grupos (1-4Calquilo), por ejemplo, uno o más grupos metilo. Ejemplos particulares de $hetAr^1$ incluyen grupos metilpirimidilo, tales como 2-metilpirimidilo. Un ejemplo particular de G cuando está representado por Ar^2 es la estructura:



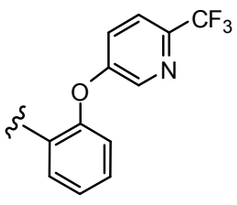
En ciertas realizaciones de la Fórmula I, G es Ar^2 en donde Ar^2 es fenilo sustituido con –O-hetAr^2, en donde dicho Ar^2 se sustituye optativamente también con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de O-hetAr^2 incluyen grupos piriiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con CF_3. Ejemplos de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

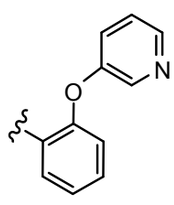






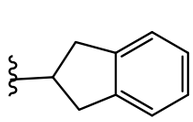
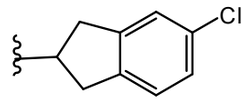
Ejemplos particulares de G cuando está representado por Ar^2 incluyen las estructuras:

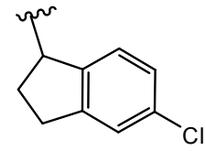


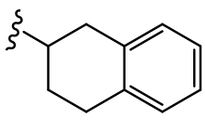
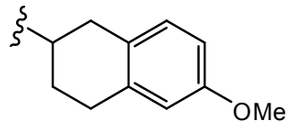


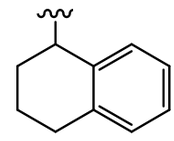
En ciertas realizaciones, G es naftilo. Ejemplos incluyen 1-naftilo y 2-naftil.

En ciertas realizaciones, G es un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe. Ejemplos de anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado incluyen anillos de 2,3-dihidro-1H-indenilo y tetrahidronaftilo no sustituido o sustituido, por ejemplo, anillos de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo no sustituido y sustituido. Valores particulares para el grupo G incluyen las estructuras:

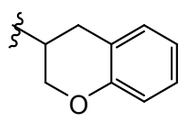



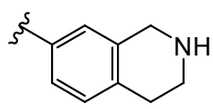


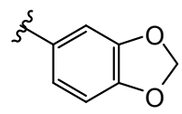



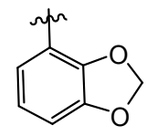

.

En ciertas realizaciones, G es un heterociclo de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados de O y N. Ejemplos incluyen anillos de cromanilo, tetrahidroquinolinilo y benzodioxolilo. Valores particulares para G incluyen las estructuras:



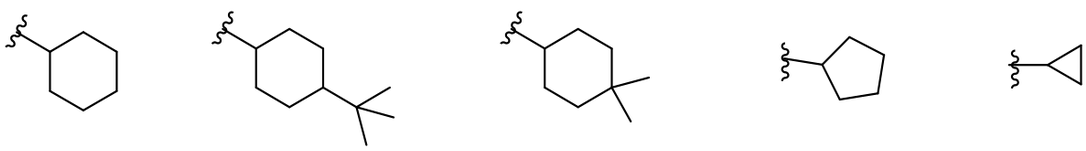






En ciertas realizaciones, G es un anillo de (1-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo. Ejemplos incluyen anillos de ciclopropilo, ciclobutilo y ciclohexilo optativamente sustituidos con uno o más grupos alquilo, tales como uno o más grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. En ciertas realizaciones, G es un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos metilo o t-butilo. Ejemplos particulares de G incluyen las estructuras:



En ciertas realizaciones, G es un anillo de oxaespirononanilo. Un ejemplo particular es 1-oxaespiro[4,4]nonanilo.

En ciertas realizaciones, G es un grupo terc-butilo.

En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1, Ar^2 y un anillo de (3-6C)cicloalquilo.

En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1 y Ar^2.

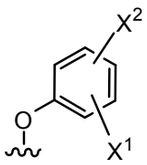
En ciertas realizaciones, G se selecciona de Ar^1 y Ar^2, donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3.

Realizaciones particulares de la Fórmula I incluyen compuestos en donde:

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, OCH_2(ciclopropilo), y propinilo;

Ar^3 se selecciona de fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo;

-O-Ar^4 se selecciona de grupos que tienen la fórmula



conde X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo;

hetAr^1 se selecciona de un anillo de piridilo y pirimidilo, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con uno o más grupos (1-4C)alquilo; y

O-hetAr^2 se selecciona de grupos piridiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales se sustituye optativamente con CF_3.

Ejemplos de valores particulares para grupos –L-G- incluyen grupos en donde:

L es un enlace y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6 C)cicloalquilo benzo-fusionado, un anillo heterocíclico de

5-6 miembros benzo-fusionado, un anillo de (3-6C)cicloalquilo y un anillo de oxaespirononanilo;

L es CH_2 y G es Ar^1, naftilo, o un anillo de (5-6 C)cicloalquilo benzo-fusionado;

L es CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (3-6C cicloalquilo), o terc-butilo;

L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1;

L es $CH_2CH_2CH=CH$ y G es Ar^1;

L es $-OCH_2$ y G es Ar^1;

L es CH_2CH_2S- y G es Ar^1;

L es CH_2CH_2O- y G es Ar^1;

L es $hetCyc^1$ y G es Ar^1; y

L es (3-6C)cicloalquileno y G es Ar^1;

en donde cada uno de los grupos de G precedentes se sustituye optativamente como se definió anteriormente.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (3-6C cicloalquilo), o terc-butilo, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ donde uno de m o n es 0 y G es Ar^1.

En realizaciones particulares de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2 o un anillo de (3-6C)cicloalquilo, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1 o Ar^2, o un grupo en donde L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En ciertas realizaciones de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en donde L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

En cada una de las combinaciones de –L-G- precedentes, G se sustituye optativamente como se describe en la Fórmula I.

En ciertas realizaciones de las combinaciones de –L-G- precedentes, W es C(=O)NH.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen compuestos de la Fórmula Ia en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH-;

L es lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillode (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O y N, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente

sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido para la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido para la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Ib en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH-;

L es lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sutituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido para la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido para la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 se hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Ic en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es –C(=O)NH;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ en donde R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son lo definido para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)cicloalquilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos independientemente seleccionados de O y N, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido en la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido en la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

En una realización particular de la Fórmula Ic, L es un enlace o CH_2CH_2.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen compuestos de la Fórmula Id en donde:

A^1 es CN, Cl o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NH-$;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ en donde R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son lo definido en la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, o un anillo de (3-6C)cicloalquilo

optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C)alquilo;

Ar^1 es lo definido en la Fórmula I;

Ar^2 es lo definido en la Fórmula I;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro y

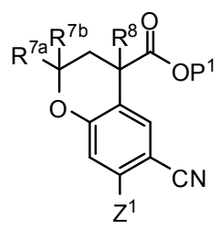
R^{10} es hidrógeno.

En una realización particular de la Fórmula Id, L es un enlace o CH_2CH_2.

En ciertas realizaciones de la Fórmula Id, G es Ar^1, en donde Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, -OCH_2(ciclopropilo), y propinilo. En ciertas realizaciones, Ar^1 se sustituye con uno a tres de dichos sustituyentes. En ciertas realizaciones, Ar^1 se sustituye con dos de dichos sustituyentes.

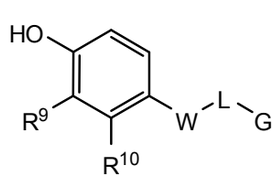
De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la Fórmula I o una sal de él definida anteriormente, que comprende:

(a) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es CN y A^2 es hidrógeno, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (II):



(II)

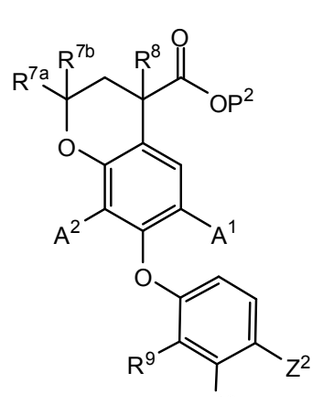
en donde P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula (III)



(III)

en la presencia de una base; o

(b) acoplar un compuesto de la fórmula (IV)



(IV)

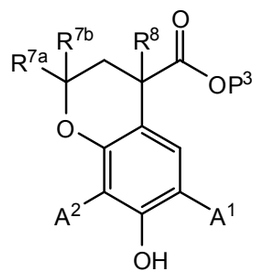
en donde P^2 es lo definido para P^1 y Z^2 representa $-NH_2$ o $-C(=O)OH$, o un derivado reactivo de ellos, con un compuesto de la fórmula (V)

$H-Z^3-L-G$

(V)

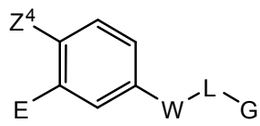
en donde Z^3 representa –OC(=O) o NH, respectivamente, o un derivado reactivo de ellos, o

(c) para un compuesto de la Fórmula I en donde A^1 es Cl, (1-4C)alquilo, OMe o ciclopropilo y A^2 es (1-4C)alquilo, cloro, bromo o ciclopropilo, acoplar un compuesto que tiene la fórmula (VI)



(VI)

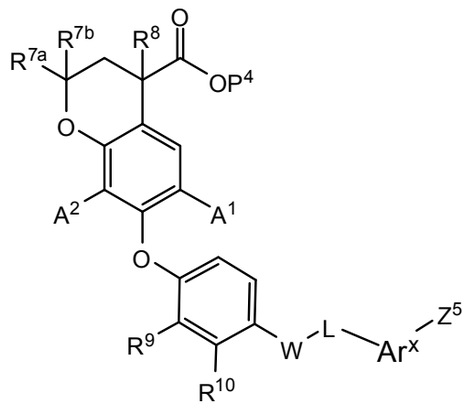
en donde P^3 es lo definido para P^1 y A^1 es Cl, (1-4C)alquilo, o ciclopropilo, y A^2 es (1-4C)alquilo, cloro, bromo o ciclopropilo, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VII)



(VII)

en donde E es un grupo de retiro de electrones y Z^4 es un átomo saliente, en la presencia de una base, y si se desea eliminar dicho grupo de retiro de electrones; o

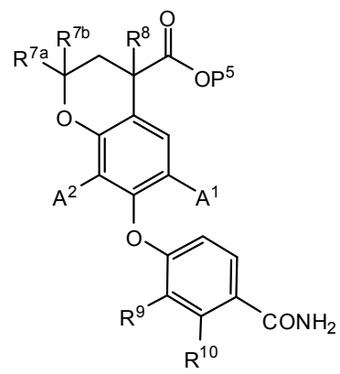
(d) para un compuesto de la Fórmula I en donde G es Ar^x donde Ar^x es (1) Ar^1 sustituido con ciclopropilo o (1-4C)alquilo y optativamente también sustituido como se define para Ar^1, o (2) Ar^2 donde Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3 y optativamente sustituido también con F o Cl, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la Fórmula (VIII)



(VIII)

donde P^4 es lo definido para P^1 y Z^5 es un átomo o grupo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $Y-B(OH)_2$ donde Y es ciclopropilo, (1-4C)alquilo o Ar^3, en la presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando; o

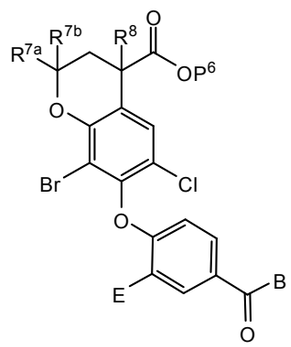
(e) para un compuesto de la Fórmula I donde L es un enlace y G es Ar^1 o Ar^2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

donde P^5 es lo definido para P^1, con un compuesto que tiene la fórmula Ar^1-Z^6 o Ar^2-Z^6 donde Z^6 es un átomo o grupo saliente, en la presencia de un catalizador de metal y un ligando; o

(f) para un compuesto de la Fórmula I donde A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



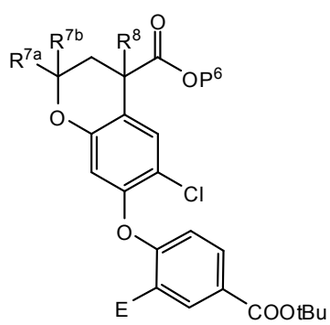
(X)

en donde P^6 es lo definido para P^1, E es un grupo de retiro de electrones, y B es O-tercbutilo, NH_2 o NH-L-G, con 2 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a una temperatura de entre 100°C y 150°C y luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un

un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; o

(g) para un compuesto de la Fórmula I donde A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es –C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X) con 4 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un ligando a temperaturas de entre 100°C y 150°C y luego eliminar el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; o

(h) para un compuesto de la Fórmula I donde A^1 es ciclopropilo, A^2 es hidrógeno, R^9 y R^{10} son hidrógeno y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)



(XI)

con 3 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en la presencia de una base adecuada, un catalizador de metal y un

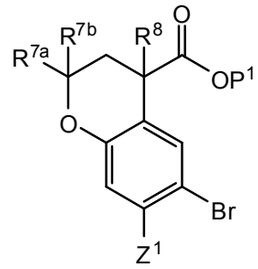
ligando a temperaturas de entre 90°C y 150°C, por ejemplo, de 120°C, luego remover el grupo de retiro de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G donde B es NH_2, donde X es un grupo o átomo saliente; y

eliminar todos los grupos protectores y, si se desea, formar una sal.

Los grupos protectores de carboxilo en todos los métodos precedentes pueden ser todos los grupos protectores de carboxilo convenientes, por ejemplo los descritos en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos (1-6C)alquilo, tales como metilo, etilo, y t-butilo. La eliminación del grupo protector de carboxilo se puede realizar utilizando métodos conocidos en el arte. Por ejemplo, los grupos protectores de alquilo se pueden eliminar mediante hidrólisis, por ejemplo, haciendo reaccionar el compuesto protegido con un hidróxido de metal, por ejemplo, hidróxido de litio, potasio o sodio en un solvente adecuado tal como THF o un alcohol (por ejemplo etanol) o mezclas de ellos. Los grupos protectores de terc-butilo se pueden eliminar mediante hidrólisis ácida, por ejemplo, con TFA o cloruro de hidrógeno en un solvente orgánico.

Con referencia al proceso (a), el átomo saliente representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. Alternativamente, Z^1 puede ser un grupo saliente tal como triflato o tosilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasaio, o una amina terciaria, tal como trietilamina, o N,N-diisopropiletilamina. Los solventes convenientes incluyen N-metilpirrolidinona, o amidas, sulfóxidos y nitrilos, tales como DME, DMSO o acetonitrilo. La reacción se puede realizar a una temperatura elevada, tal como en la gama de 50°C a 150°C.

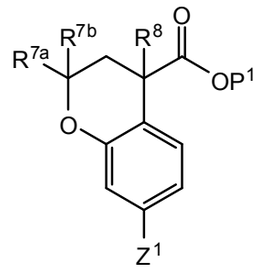
Los compuestos de la fórmula (II) son conocidos y se pueden preparar tratando el derivado de bromo correspondiente que tiene la fórmula (IIa)



(IIa)

con Cu(I)CN en un solvente apropiado, tal como N-metilpirrolidona. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo de entre 100°C y 200°C tal como a 160°C.

Los compuestos de la fórmula (IIa) se pueden preparar tratando el derivado correspondiente que tiene la fórmula (IIIb)

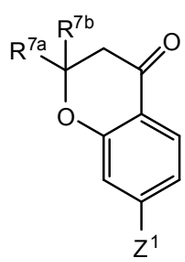


(IIb)

con N-bromosuccinimida en un solvente apropiado, tal como DMF. La reacción se realiza convenientemente a una temperatura de entre la temperatura ambiente y 100°C, por ejemplo a 50°C.

Los compuestos de la fórmula (IIb) en donde R^8 es Me se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto correspondiente de la fórmula (IIb) en donde R^8 es H con yoduro de metilo en la presencia de una base adecuada, tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio) o un hidruro de metal alcalino (por ejemplo hidruro de sodio).

Los compuestos de la fórmula (IIb) se pueden preparar haciendo homólogo a un compuesto que tiene la fórmula (IIc)

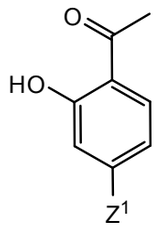


(IIc)

usando metodologías conocidas en el arte [tales como éteres de enol, epóxidos, cianohidrinas, sulfonas □,□-insaturadas,

tioacetales de cetona, ésteres glícidos, nitrilos y □˜acetoxiacrilonitrilos], para agregar la unidad de carbono seguido por la hidrólisis reductora con cloruro de estaño(II) en condiciones ácidas. Por ejemplo, en una realización, el compuesto de la fórmula (IIc) es puede tratar con trimetilsililnitrilo y un catalizador tal como yoduro de zinc o I_2, puro o en un solvente adecuado, por ejemplo, diclorometano. La reacción se realiza convenientemente a temperatura ambiente.

El compuesto de la fórmula (IIb) en donde R^{7a} y R^{7b} son cada uno Me se pueden preparar ciclando un compuesto que tiene la fórmula



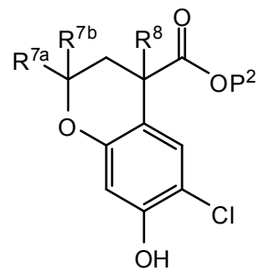
con 2-propanona en la presencia de una base adecuada, por ejemplo una base tal como pirrolidina. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas elevadas, tales como de 50°C-100°C, por ejemplo a 80°C.

Con referencia al proceso (b), el acoplamiento del compuesto de la fórmula (IV) con un compuesto de la fórmula (V) se puede realizar usando las condiciones de la formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo, tratando el ácido carboxílico con un agente de activación, luego agregando la amina en la presencia de una base. Lso agentes

de activación adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases de amina, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o amoníaco en exceso. Los solventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF y DMF.

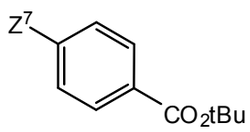
Alternativamente, la formación del enlace de amida se puede realizar acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo, un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido.

En una realización particular, un compuesto de la fórmula (IV) donde A^1 es Cl, A^2 es hidrógeno y Z^2 es CO_2H se puede preparar acoplando un compuesto que tiene la fórmula (IVa)



IVa

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



donde Z^7 es un átomo o grupo saliente, en la presencia de cloruro de cobre(I) y una base inorgánica, seguido por la hidrólisis del éster para formar el ácido correspondiente. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonatos, tales como carbonato de cesio. Los átomos salientes representados

por Z^7 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo Br o I. Alternativamente, Z^7 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato.

Con referencia al proceso (c), ejemplos de grupos salientes representados por Z^4 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo F y Cl. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Ejemplos de grupos de retiro de electrones incluyen NO_2. En realizaciones en donde el grupo de retiro de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando cualquier condición de reducción conveniente (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguida por la descomposición del grupo amino (por ejemplo, tratando el compuesto amino con nitrito de isobutilo).

Con referencia al proceso (d), ejemplos de un átomo saliente representado por Z^5 incluyen F, Cl, Br e I. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Los catalizadores de metal de transición adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfato, tal como PPh_3. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo carbonatos de metales alcalinos

tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción se realiza convenientemente en un solvente adecuado tal como DME, DMA, DMSO, NMP o dioxano, a temperaturas en la gama de 50°C-160°C.

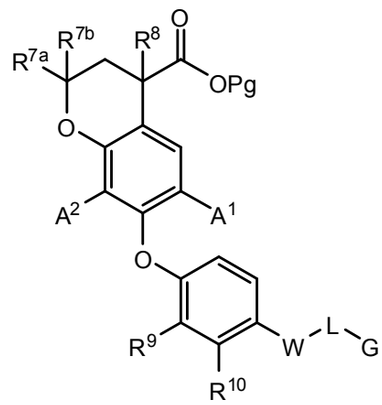
Con referencia al método (e), el átomo saliente representado por Z^6 puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I. Alternativamente, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo, un grupo triflato. Los catalizadores de metales adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo, $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como PPh_3. la reacción se realiza convenientemente en la presencia de una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato cesio) en un solvente adecuado, tal como tolueno, DMF, THF o NMP. La reacción se realiza convenientemente a temperaturas en la gama de 50°C-160°C.

Con referencia a los procesos (f), (g) y (h), las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo, fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de potasio. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en la presencia de un ligando adecuados. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como triciclohexilfosfina.

Ejemplos de grupos de retiro de electrones incluyen NO_2. En realizciones en las cuales el grupo de retiro de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando condiciones de reducción convenientes (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguido la descomposición del grupo amino (por ejemplo, tratando el compuesto amino con nitrito de isobutilo). Los solventes adecuados incluyen xileno y tolueno. La reacción se realiza convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

Los compuestos de las Fórmulas (IV), (VI), (VIII), (IX), (X), y (XI) también se cree que son novedosos y se proporcionan como otros aspectos de esta invención.

También se proporciona en la presente un compuesto de la Fórmula general Ie:



Ie

o una sal de él, en donde:

Pg es un grupo protector;

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (1-4C alquilo) o ciclopropilo;

W es $-C(=O)NR^1-$ o $-NR^2C(=O)-$;

R^1 y R^2 son cada uno hidrógeno o metilo;

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, (2-4C)alquenileno, -O(1-4C alquilo)-*, -(1-4C alquilo)-O-*, -(1-4C alquilo)-S-*, (3-6C)cicloalquileno, o $hetCyc^1$, en donde el * indica el punto de unión a G, siempre que cuando W es $-NR^2C(=O)-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (1-4C alquilo);

R^3 es hidrógeno, (1-4C alquilo) o CH_2OH;

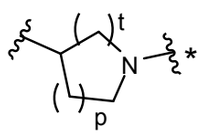
R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno, (1-4C alquilo), OH, -O(1-4C alquilo) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo;

o R^5 y R^6 junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

$hetCyc^1$ es un grupo que tiene la fórmula



donde t es 1 o 2 y p es 0 o 1, y el * indica el punto de unión a G;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de (5-6C)ciclopropilo benzo-fusionado optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzo-fusionado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O

y N, un anillo de (3-6C)cicloalquilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de (1-4C)alquilo, un anillo de oxaespirononanilo o t-butilo;

Ar^1 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, (1-4C)alquilo, OH, -O(1-4C alquilo), -S(1-3C alquilo), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N(1\text{-}3C\ alquilo)_2$, -O-(2-3C)fluoroalquilo, -O-(1-3C)difluoroalquil-O-(1-3C)trifluoroalquilo, $-OCH_2$(ciclopropilo), y (3-4C)alquinilo;

Ar^2 es fenilo que se sustituye con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en donde Ar^2 se sustituye optativamente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

Ar^4 es fenilo optativamente sustituido con uno o más sustiyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (1-4C alquilo);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y optativamente sustituido con un o más sustituyentes seleccionados independientemente de (1-4C alquilo) y CF_3;

R^{7a}, R^{7b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno o metilo;

R^9 es hidrógeno, metilo, fluoro o NO_2; y

R^{10} es hidrógeno, metilo o fluoro.

El grupo protector representado por Pg en la Fórmula Ie puede ser cualquier grupo protector de carboxilo, por ejemplo los descritos en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos (1-6C)alquilo, tales como metilo, etilo y t-butilo.

Se apreciará que los procesos mencionados anteriormente pueden comprender la formación de un compuesto intermedio de la Fórmula Ie en donde Pg es un grupo protector de carboxilo (por ejemplo (1-6C)alquilo, tal como metilo o etilo), cuyo grupo protector se elimina para dar el compuesto de la Fórmula I. Dichos compuestos forman otro aspecto de la invención. Los compuestos de la Fórmula Ie también pueden funcionar como profármacos de compuestos de la Fórmula I.

La capacidad de los compuestos de ensayo de actuar como antagonistas de receptor de DP2 se puede demostrar mediante el ensayo descrito en el Ejemplo A.

Los compuestos que son antagonistas de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por PGD_2, por ejemplo, enfermedades o trastornos asociados con la sobreproducción o mala regulación de PGD_2.

Como se usa en la presente, el término tratamiento incluye la profilaxis así como el tratamiento de una condición existente.

Ejemplos de trastornos o enfermedades que se pueden tratar con compuestos de acuerdo con la invención incluyen enfermedades inmunológicas. Además, los compuestos de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles para tratar la picazón/prurito.

Ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, dermatitis, rinitis alérgica, urticaria, anafilaxis, angioedema, alergias, hipersensibilidad al contacto (por ejemplo, sensibilidad al níquel), hipersensibilidad a fármacos y conjuntivitis alérgica además de enfermedades autoinmunes inflamatorias tales como síndromes hiper-eosinófilos,

soriasis, trastornos de células madre sistémicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad intestinal inflamatoria y artritis.

Ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen enfermedades inflamatorias alérgicas tales como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergias estacionales, alergias a alimentos, hipersensibilidad al contacto (por ejemplo, sensibilidad al níquel), síndromes hiper-eosinófilas y conjuntivitis alérgica.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen asma (que incluye asma leve a moderada, asma severa, asma refractaria, asma resistente a los esteroides, asma insensible a los esteroides, y asma inducida por el ejercicio), alergias tales como alergia/anafilaxis severa, alergias a los alimentos, alergias a plantas, alergias a fármacos, alergia al látex, reacciones alérgicas a picaduras venenosas, rinitis alérgica estacional y rinitis alérgica perenne, rinosinusitis crónica, fibrosis quística, enfermedades y trastornos eosinófilos (que incluyen gastroenteritis eosinófila, esofaguitis eosinófila, neumonía eosinófila aguda, neumonía eosinófila crónica, eosinofilia pulmonar (Enfermedad de Loeffer), síndrome de eosinofilia-mialgia, síndrome de Chrug-Strauss, fascitis eosinófila, celulitis eosinófila familiar, eosinofilia cutánea, rinitis no alérgica con síndrome de eosinofilia, eosinofilia familiar, y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas

sistémicos), síndrome de hiper IgE, enfermedades alérgicas del tracto gastrointestina, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por gluten, intolerancia al gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retardada.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen alergia/anafilaxis severa, gastroenteritis eosinófila, esofaguitis eosinófila, asma severa, asma refractaria, asma de resistencia a esteroides, enfermedades alérgicas del tracto gastrointestinal, enfermedad celíaca, enteropatía inducida por gluten, intolerancia al gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retardada.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden tratar con compuestos de la invención incluyen enfermedades intestinales inflamatorias tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileítis y enteritis, vasculitis, síndrome de Behcet, soriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eczema, urticaria, patologías cutáneas virales tales como aquellas derivadas del papilomavirus humano, infección por VIH o RLV, patologías bacterianas, fúngicax y patologías cutáneas de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades de hipersensibilidad pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similares, enfermedades autoinmunes

tales como artritis (que incluye reumatoide y soriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, glomerulonefritis y similares, rechazo de injertos (que inluyen rechazo de aloinjertos y enfermedad de injerto contra huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de transplante de órgano sólido, rechazo de transplante de médula ósea, fiebre, trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardiaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de arterias coronarias, restenosis, trombosis y estenosis vascular, trastornos cardiovasculares tales como lesión cerebral traumática, ataque, lesión de reperfusión isquémica y aneurisma, cánceres de mamas, de piel, de próstata, de cuello, de útero, de ovarios, de testículos, de vejiga, de pulmón, de hígado, de laringe, de cavidad oral, de colon y del tracto gastrointestinal (esófago, estómago, páncreas), de cerebro, de tiroides, del sistema sanguíneo y linfático, fibrosis, enfermedad del tejido conectivo y sarcodiosis, condiciones genitales y reproductivas tales como disfunción eréctil, trastornos gastrointestinales tales como gastritis, úlcera, náuseas, pancreatitis y vómitos; trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño tales como narcolepsia, síndrome de apneas del sueño y Síndrome de Pickwick, dolor, trastornos renales, trastornos oculares tales como glaucoma, enfermedades

infecciosas, infecciones virales tales como VIH, infecciones bacterianas tales como sepsis, inflamación, enrojecimiento, congestión nasal y otitis media.

Otras enfermedades o trastornos que se pueden tratar con compuestos de la invención incluyen enfermedades intestinales inflamatorias tales como deficiecia de IgA, dermatosis inflamatoria tal como urticaria crónica, urticaria aguda, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, pénfigo y dermatitis desplegable (eritrodermia), dermatitis herpetiforme, triquinosis, migrañas por lavas viscerales, tricuriasis, ascariasis, estrongiloidiasis, infección por lombriz intestinal, clonorquiasis, pragonimiasis, fascioliasis, cisticerosis, equinococosis, filariasis, esquistocomiasis, brucelosis, fiebre de arañazo de gato, linfocitosis infecciosa, coccidiodomicosis aguda, mononucleosis infecciosa, enfermedad micobacteriana, escarlatina, tuberculosis, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades de hipersensibilidad pulmonar, aspergilosis broncopulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar tropical, y similares, enfermedades autoinmunes tales como mastocitosis, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticaria, leucocitosis basófila, hipofunción adrenal y similares, trastornos cardiovasculares tales como anemias hemolíticas positivas de Coombs, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Goodpasture, enfermedad del suero, poliarteritis nudosa, síndrome de Dressler, síndrome de Wiskott-Aldrich,

esclerodermia, cirrosis, y sarcoidosis, y trastornos oculares tales como queratoconjuntivitis vernal, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante.

Por consiguiente, otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediadas por PGD2, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él o un profármaco de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero mediadas por el receptor de DP2 que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero que involucra a la célula T Th2 a través de la producción de Il-4, Il-5 y/o IL-13 que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad efectiva para tratar o prevenir dicho trastorno.

Otro aspecto de esta invención proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones médicas en un mamífero que involucra la activación y el tráfico de granulocitos (célula madre, eosinófilo, neutrófilo, basófilo, etc.) que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de la Fórmula I o una sal o un profármaco farmacéuticamente aceptable de él en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

La frase "cantidad eficaz" significa una cantidad del compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, condición o trastorno particular mediado por PGD2, (ii) atenuar, mejorar o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular, o (iii) prevenir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o trastorno particular descrita en la presente.

La cantidad de un compuesto de la Fórmula I que corresponde a dicha cantidad varía según factores tales como el compuesto particular, condición de enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo el peso) del mamífero que necesita el tratamiento pero puede de todos modos ser determinada habitualmente por un experto en el arte.

Como se utiliza en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en

riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e incluye, en forma no taxativa, cerdos, perros, ratas, ratones, hámsteres, e incluye humanos.

Esta invención también proporciona compuestos de la Fórmula I para su uso en el tratamiento de condiciones mediadas por PGD2.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la Fórmula I en la preparación de un medicamento para la terapia, tal como para el tratamiento o la prevención de condiciones mediadas por PGD2. Otros compuestos que son antagonistas de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por metabolitos de PGD2 y otras prostaglandinas y sus metabolitos correspondientes que pueden estar actuando a través del receptor de DP2.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan a través del mismo mecanismo de acción o de uno diferente. Ejemplos de ellos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), NSAID (por ejemplo, ibuprofeno, indometacina, y cetoprofeno), antihistaminas, y antileucotrienos (por ejemplo, Singulair®).

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante aplicación

dérmica (es decir, aplicación tópica a la piel), transdérmica, o en el tracto gastrointestinal (por ejemplo, en forma rectal u oral), a la nariz, a los pulmones, a la musculatura o a la vasculatura.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo, cremas, tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, aspersiones, supositorios, geles, emulsiones y dispositivos de suministro de fármacos tales como parches, etc. Dichas composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores de pH, edulcorantes, agentes de volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones son estériles y en una forma de solución o suspensión adecuada para la inyección o infusión. Dichas composiciones forman otro aspecto de la invención.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de ella, como se describió anteriormente aquí. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de la Fórmula I junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal

farmacéuticamente aceptable de él, para su uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de él, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inmunológico, definido anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos que se describen a continuación, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se compraron a proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin otra purificación a menos que se indique de otro modo. Tetrahidrofuran (THF), diclorometano (CH_2Cl_2, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano se compraron a Aldrich en frascos de sello seguro y se usaron como se los recibió.

Las reacciones que se exponen a continuación se realizaron en general bajo presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a menos que se diga de otro modo) en solventes anhidros, y los matraces de las reacciones estaban normalmente equipados con tabiques de goma para la introducción de sustratos y reactivos con una jeringa. La cristalería se secó al horno y/o mediante secado térmico.

Se obtuvieron espectros de ^{1}HNMR como soluciones en $CDCl_3$ o CD_3OD (informados in ppm), usando tetrametilsilano (0,00 ppm) o solvente residual ($CDCl_3$; 7,25 ppm; CD_3OD; 3,30 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se informan multiplicidades de picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ensanchado), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Cuando se dan constantes de acoplamiento se informan en Hertz (Hz).

La separación de mezclas racémicas para aislar enantiómeros se realizó como se describe a continuación en una columna de CHIRALCEL® OJ-H (Chiral Technologies, West Chester, PA), en donde la composición de empaquetado es celulosa tris(4-metilbenzoato) que recubre 5 µM gel de sílice. La pureza enantiomérica se determinó usando una columna CHIRALPAK® QD-AX ((Chiral Technologies, West Chester, PA), que es una columna basada en quinidina (QD).

Compuestos particulares de la invención incluyen:

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorobenciloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetiylcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-

clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-Butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-

fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-

il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-

il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílco;

Ácido 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(1-(4-Clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxíico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-

diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido cis-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido trans-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-

metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-*p*-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxíico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-

(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(1-oxaespiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-

metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-

fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

Enantiómero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

y sales de ellos. Se hace mención particular de la sal de sodio de los compuestos mencionados.

Ejemplo A

Ensayo de Inhibición de la unión a DP-2

La secuencia de codificación de DP2 humano se introdujo en la línea de células leucémicas humanas K562 mediante electroporación y se obtuvieron clones estables que expresan DP2 limitando la dilución seguido por el manchado de la superficie celular con un anticuerpo monoclonal de rata específico de DP2 humano. Se prepararon membranas desde uno de estos clones que expresan DP2 y se usaron para determinar la capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir la unión de prostaglandina D2 (PGD2) a su receptor DP2 en la presencia de una o más de las siguientes concentraciones de proteínas del suero, 0,1% BSA, 1% HSA o 4% HSA, mediante el siguiente procedimiento. Las membranas (1,25 □g/receptáculo para 0,1% BSA y 6 □g/receptáculo para 1% o 4% HSA) se mezclaron con PGD_2 marcada por ^3H y diferentes concentraciones de compuestos del ensayo en 150 µL de tampón de unión (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 40 mM $MgCl_2$, 0,1% albúmina de suero bovino, 0,1% NaN_3) en placas de polipropileno de base con forma de U de 96 receptáculos. Después de la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, el ensayo se transfirió a una placa de filtración (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA), y se lavó tres veces con tampón de unión. Se midió la radioactividad con un

contador de centelleo (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). Se determinó la unión no específica mediante incubaciones en la presencia de 1 μM PGD_2 no marcado o 5 μM de un antagonista de DP2 conocido. Se determinaron los valores de EC_{50} para la inhibición de la unión para cada compuesto ensayado desde el punto de inflexión de una curva logística de 4 parámetros estándar ajustada a los valores obtenidos. Los compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 5 micromolares en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 1 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,5 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,25 micromolar en uno o más de los ensayos de unión.

Cuando ciertos compuestos de la invención preparados como mezclas racémicas se separaron para aislar cada enantiómero, se descubrió que un enantiómero era más potente que el otro enantiómero cuando se ensayó en el ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describió anteriormente.

Los valores de EC_{50} para los compuestos de la invención cuando se ensayaron en un ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describió anteriormente se proporcionan en la Tabla A.

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
1	400,1	16,6	
2		70	
3	5000	129,4	
4		10,7	
5		37,4	
6		77,3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13,9	
11 Enantiómero 2	110,6	9,3	
12	794,3		
13	404,6		
14	824,1		
15	746,4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638,3		
20	758,6		
21	169		
22	438,5		
23	326,6		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
24	481,9		
25	3334		
26	160,3		
27	215,8		
28	122,7		
29	136,8		
30	300,6		
31	91,4		
32	88		
33	126		
34	73,1	10,5	
35	64,3		
36	93,05	17,3	
37	55	12	
38	365,6		
39	68,2		
40	42,2		
41	150,3		
42	73,8		
43	51,5		
44	3475,4		
45		1374	
46	176,2	15,8	
47		12,1	
48		30,7	

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
49		22,5	
50		11	
51	14,8	12,1	
52		90,8	
53		60,5	
54		109,1	
55		12,1	
56		14,2	
57		18,9	
58	434,5		
59	157,8		
60	131,2		
61	920,4		
62	88,5		
63	304,8		
64	153,1		
65	80,4		
66	68,2		
67	172,6		
68	206,1		
69	239,9		
70	995,4		
71	119,1		
72		36,4	
73		42,4	

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
74		23,3	
75		11,9	
76		6,7	
77	356,5		
78	680,8		
79	98,9		
80	165,2		
81	191,4		
82	473,2		
83	568,9		
84	1380,4		
85	344,3		
86	126,5		
87	233,9		
88	202,8		
89	145,5		
90	152,8		
91	192,3		
92	111,2		
93	106,7		
94	287,1		
95	91,8		
96	40,2		
97	190,1		
98	193,2		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
99	50,7	5,1	
100	619,4		
101	292,4		
102	48,9	7,7	
103	391,7		
104	955		
105	107,4		
106 Enantiómero 2	62,7	2,65	
106 Enantiómero 1	**>5000**		
107	115,3		
108	69,3		
109	103,8		
110	606,7		
111	173,8		
112	4187,9		
113	2382,3		
114	91		
115	2437,8		
116	304,1		
117	246		
118	425,6		
119	206		
120	371		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420,7		
126	179,1		
127	270,4		
128	979,5	107,6	
129		21,9	
130		25,7	
131		59,3	
132		37,4	
133	625,2		
134	112,5		
135	204,6		
136	4217		
137	120,5		
138	239,3		
139	226,5		
140	497,7		
141	1000		
142	139,6		
143	1009,3		
144	87,9	16,4	
145	654,6		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
146	608,1		
147	239,9		
148	196,3		
149	280,5		
150	341,2		
151	342,8		
152	159,6		
153	521,2		
154	485,3		
155 Pico 1	399		
155 pico 2	1671,1		
156	509,3		
157	1584,9		
158	1648,2		
159	663,7		
160	349,9		
161	1116,9		
162	429,5		
163	509,3		
164	183,2		
165	400,9		
166	272,3		
167	179,1		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
168	302		
169	204,2		
170	297,9		
171	332,7		
172	281,8		
173	327,3		
174	722,8		
175	571,5		
176	338,8		
177	163,3		
178	1733,8		
179	1112		
180	407		
181	331,1		
182	151,4		
183	968,3		
184	824,1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758,6		
189	196,8		
190	922,6		
191	164,1		
192	191		

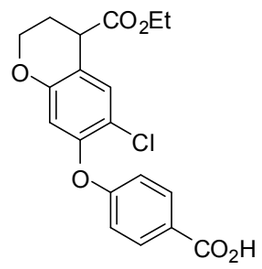
Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
193	639,7		
194	3006		
195	1145,5		
196	269,2		
197	688,7		
198	68,1		
199	110,7		
200	331,1		
201	137,7		
202	71,6		
203	103		
204	196,3		
205	94		
206	64		
207	26,4		
208	41,4		
209	57,7		
210	54,1		
211	37,2		
212	81,5		
213	45,1		
214	94,2		
215	58,2		
216	493,2		
217	180,3		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
218		143,9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		
226	88,5		
227	74,5		
228	88,9		
229	67,5		
230	243		
231	225,4		
232	46,5		
233			11,1
234 Enantiómero 2	21,7		
234 Enantiómero 1	>5000		
235 Enantiómero 2	17		
235 Enantiómro 1	>5000		
236	34		

Ej. N°	EC_{50} (nM) 4% HSA	EC_{50} (Nm) 1% HSA	EC_{50} (nM) 0,1% BSA
Enantiómero 2			
236 Enantiómero 1			1361
237 Enantiómero 2	25,6		
237 Enantiómro 1	>5000		
238 Enantiómero 2	16,2		
239 Enantiómero 2	48,1		
239 Enantiómero 1			367

Preparación 1

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)carboxílico



Paso A: Preparación de 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 2 litros se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (500 g, 3,33 mol) y el contenido del matraz se enfrió por debajo de 10°C. Se agregó 4-clororesorcinol (100 g, 0,69 mol) en porciones durante 20-30

minutos, manteniendo la temperatura de 4°C a 8°C. La mezcla de la reacción se agitó a 10°C o por debajo de esa temperatura hasta que se formó una solución transparente (40 minutos). Se calentó ácido 3-cloropropanoico (78,8 g, 0,73 mol) hasta que se fundió y luego se agregó en forma líquida gota a gota durante 45 minutos al matraz, manteniendo la temperatura a 10°C o por debajo de ella. La mezcla de la reacción se agitó durante otros 10 minutos a 10°C o por debajo de ella, luego se calentó a 50°C-55°C y se mantuvo a esa temperatura durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó gota a gota al agua (1,1 L) contenida en un matraz de base circular de 4 cuellos de 3 litros. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 540 mL), y se secó en un secador de ventilador a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 0,5%, para dar 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona como un sólido de color naranja (160 g, 98,4% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros se cargó con agua (10 L) y 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona (1,62 kg, 6,89 mol) y la mezcla resultante se agitó y se enfrió a 10°C. Una solución de hidróxido de sodio (606,5 g, 15,516 mol) en agua (2,96 L) se agregó gota a gota durante 40-60 minutos, manteniendo la

temperatura a 10°C-15°C. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, luego se enfrió a 5°C. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (1,31 L, 15,98 mol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 10°C o menos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 5,5 L) y se secó a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 1%. Este producto crudo (1,2 kg) se transfirió a un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros y se agitó con acetonitrilo (6,0 L) a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se enfrió a 0°C-5°C y se agitó durante otras 2 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 4:1 agua:acetonitrilo (1,5 L) y agua (1,2 L) y se secó en un secador de ventilador a 40°C hasta que el contenido de humedad cayó por debajo del 0,5%, para obtener 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blancuzco (858 g, 62,7% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: (PRECAUCIÓN: En esta reacción se produce gas cianuro de hidrógeno; tome las precauciones apropiadas.) Se cargó un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros con diclorometano (12,5 L), yodo (32 g, 0,13 mol) y 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona (1,25 kg, 6,30 mol). La mezcla resultante se agitó bajo nitrógeno y se enfrió a 10°C. Se agregó cianuro de

trimetilsililo (2,36 L, 18,88 mol) gota a gota durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a 10°C o menos. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10-11 horas, luego se enfrió por debajo de 20°C. Se agregó una solución de tiosulfato de sodio (59,5 g, 0,38 mol) en agua (500 mL) gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de 20°C, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos mientras se mantenía la temperatura debajo de 20°C. Se agregó sulfato de sodio anhidro sólido (3,75 kg), y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos mientras se mantenía la temperatura debajo de 20°C. La mezcla de la reacción se filtró a través de un lecho HyFlo™ y el lecho se lavó con diclorometano. El filtrado y el lavado combinados se concentraron bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C para dar 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo como un aceite marrón (2,2 kg, 94,5% de rendimiento).

Paso D: Preparación del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: Se cargó un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros con ácido acético glacial (2,04 L), 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo (2,2 kg, 5,94 mol) y cloruro de estaño(II) dihidratado (3,35 kg, 14,85 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido clorhídrico concentrado (5,0 L, 60 mol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a 80°C-85°C durante 12 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó agua y se continuó agitando

a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se agregaron acetato de isopropilo (11,5 L) y agua (5,8 L) y se continuó agitando a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 6 L), luego se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo presión reducida a temperatura ambiente por debajo de 56°C y dieron ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico como un semisólido marrón (1,70 kg, 125% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 20 litros se cargó con etanol (8,6 L) y ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico (1,70 kg, 7,44 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se agregó ácido sulfúrico concentrado (397 mL) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (9,0 mL). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 12 L). Los lavados con salmuera se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (4 L). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron bajo presión reducida a una temperatura inferior a 50°C. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (18 kg), eluyendo con 85:15 hexano:acetato de etilo (235 L) y dio 6-

cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo blanco (822 g, 43% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M+1).

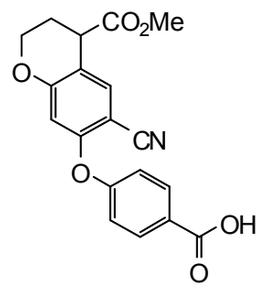
Paso F: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 4-Bromobenzoato de terc-butilo (210,4 g, 818,2 mol) se disolvió en 1 L de dioxano, que se desgasificó previamente con argón, en un matraz de base circular de 5 L de 4 cuellos equipado con una barra de agitación mecánica y un condensador de reflujo. Bajo flujo de argón y con agitación, se agregaron 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (176,4 g, 687,2 mmol), clorhidrato de N,N-dimetil glicina (35,7 g, 346,2 mmol) y cloruro cuproso (34,0 g, 342,9 mmol) a través de un embudo. Luego se agregó carbonato de cesio y 0,5 L adicional de dioxano a una mezcla de la reacción. La mezcla luego se calentó a 95°C-97°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se vertió en 3 L de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo y se agregó carbón activado (300 g). Después de agitar periódicamente durante 1 hora, la mezcla se filtró a través de un papel GF/F, lavando la torta de filtro con 2 L de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo. La solución marrón dorada resultante se concentró y proporcionó 304 g de 7-(4-terc-butoxicarbonil)-fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo crudo. El producto crudo se disolvió en diclormetano, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna rápida, eluyendo con un gradiente

del 10% al 25% de acetato de etilo en hexanos y dio 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite viscoso, incoloro (221 g, 74,3% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □.7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Paso G: Preparación del ácido 4-(6-cloro-4-etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Se disolvió 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (221 g, 0,511 mol) en cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2,4 N, 1,6 L, 3,84 mol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La solución se concentró para dar 198 g del ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)-benzoico crudo. El producto crudo se recristalizó disolviendo en acetato de isopropilo caliente (0,5 L) y diluyendo con hexanos (1,1 L). Después de 48 horas, los cristales se recogieron y se lavaron con hexanos. Los sólidos blancos resultantes se secaron bajo alto vacío y dieron ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (169 g, 88% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □..8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 2

Ácido 4-(6-Ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico



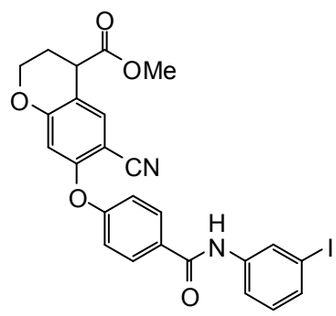
Paso A: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Un matraz de 500 ml equipado con una cabeza de Claisen y un condensador se cargó con un polvo de MS 4A secado al horno (14,5 g), 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (14,11 g, 60,00 mmol), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (14,57 g, 75,00 mmol), K_2CO_3 (20,73 g, 150,0 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (120 mL). La mezcla se desgasificó con Argón durante 1 hora, luego se calentó a 115°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un tampón de CELITA y se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua. La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel GF y se concentró hacia un aceite crudo. El aceite crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 18,5 g del compuesto deseado como un semisólido.

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (18,5 g, 45,185 mmol) se disolvió en diclorometano (200 mL).

Se agregó ácido trifluoroacético (50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y luego se concentró bajo presión reducida y proporcionó un sólido crudo. El sólido se disolvió en EtOAc (200 ml) y se agregaron hexanos (600 ml) con agitación. El sólido blanco se rompió y se recogió mediante filtración y proporcionó 13,11 g del compuesto deseado como un sólido blanco (81,9%). El líquido madre se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml). Se agregaron hexanos con agitación y un sólido blanco se rompió y se recogió mediante filtración y proporcionó 1,14 g adicionales del compuesto deseado.

Preparación 3

6-Ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbonil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo

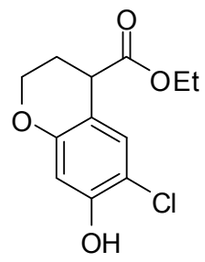


Un matraz de base circular de 50 ml se cargó con ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (1,466 g, 4,15 mmol), una gota de DMF y 1,2-dicloroetano (10 ml). Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (2,283 ml, 4,565 mmol) y la mezcla se hizo una solución transparente. Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregaron trietilamina (1,157 ml, 8,30 mmol) y 3-yodoanilina

(0,524 ml, 4,358 mmol) a la solución de cloruro ácido. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 2,094 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (91%).

Preparación 4

6-Cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un reactor de 50 litros se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (8 kg) y el reactor se enfrió en un baño de hielo. Al reactor se agregó 4-clororesorcinol (1,6 kg, 11,1 mol), en porciones, a una velocidad tal que la temperatura interna no excediera 10°C. Al reactor luego se agregó ácido 3-cloropropanoico (1,26 kg, 11,6 mol) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, luego se calentó a 45°C-55°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción luego se agregó lentamente a agua helada (20 L). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, y el precipitado resultante de recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 L) y se secó con aire. Este material se agregó a una solución de hidróxido de sodio (1,1 kg, 27,5 mol) en agua helada (24 L), a una velocidad tal que la temperatura interna no exceda 20°C. La solución resultante

se agitó a menos de 20°C durante 1 hora, luego se enfrió y se trató con ácido clorhídrico concentrado (2,5 L), a una velocidad tal que la temperatura no exceda 10°C. La suspensión resultante se agitó a menos de 10°C durante 1 hora y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 L) y se secó con aire parcialmente. Los sólidos crudos de cuatro de tales procedimientos se combinaron y se agregaron a una mezcla de acetona (32 L) y agua (40 L) y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta que se formó una solución transparente. Esta solución luego se enfrió a 5°C-10°C y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 L) y se secó y dio 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blanco (4,6 kg, 52% de rendimiento).

Paso B: Preparación de sal de diciclohexilamina del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: (PRECAUCIÓN: En esta reacción se produce gas cianuro de hidrógeno; tome las precauciones apropiadas). Un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación mecánica, y un termómetro se cargó con 6-cloro-2-hidroxicroman-4-ona (1,5 kg, 7,6 mol), yoduro de zinc (49,0 g, 0,154 mol) y cianuro de trimetilsililo (2,5 L, 20,0 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45°C-50°C durante 2 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató sucesivamente con una solución de tiosulfato de sodio (2,5 kg) en agua (6 L), solución de bicarbonato de sodio saturado (2 L), y acetato

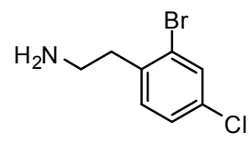
de etilo (5 L). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución de bicarbonato de sodio saturado (1 L) y salmuera (2 x 1 L), luego se concentró bajo presión reducida. Al aceite marrón resultante se agregáron sucesivamente cloruro de estaño(II) dihidratado (5,3 kg, 23,5 mol), ácido clorhídrico concentrado (7,5 L) y ácido acético glacial (2,7 L). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo (100°C) durante 18 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado naranja resultante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se trató con diclorometano (5 L). Después de agitar durante 20 minutos, se agregó cloruro de sodio sólido hasta que se saturó la capa acuosa. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 L). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 L), luego se trataron con 10% hidróxido de sodio acuoso hasta que el pH evidente de la capa orgánica fue 10-11. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado a pH 3-4, luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 2L). Las capas orgánicas se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente, y se agregó diciclohexilamina (1,5 L) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 1 L) y se secó y dio ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-

carboxílico, sal de diciclohexilamina como un sólido blancuzco (2,0 kg, 64% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: Un matraz de base circular de 4 cuellos de 10 litros equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación mecánica, y un termómetro se cargó con ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico, sal de diciclohexilamina (1,7 kg, 4,1 mol) y 10% hidróxido de sodio acuoso (4 L). La mezcla resultante se extrajo con éter de metil terc-butilo (2 x 1 L). La capa acuosa se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado, luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 2L). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, luego se concentraron bajo presión reducida. El ácido libre residual se disolvió en etanol (4,5 L) y a la solución resultante se agregó ácido sulfúrico concentrado (240 mL), gota a gota. La solución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se diluyó con agua (1,5 L), luego se agregó gota a gota una solución de bicarbonato de sodio saturado (3 L), que derivó en un pH evidente de 3. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con 3L de agua) y se secó y dio 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo rosa claro (850 g, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M+H).

Preparación 5

2-(2-Bromo-4-clorofenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución de 4-bromo-2-clorotolueno (10,0 g, 48,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,31 g, 2,09 mmol) en 80 mL de tetracloruro de carbono se agregó N-bromosuccinimida (43,3 g, 243 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 15 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 65M, eluyendo con hexanos que dio 17,4 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro.

Paso B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,4 g, 47,9 mmol) en 25 mL de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y una solución de nitrato de plata(I) (76,1 g, 448 mmol) en 55 mL de agua se agregó gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de AgBr inmediatamente después del agregado.

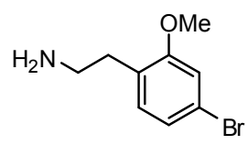
Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 200 mL de agua y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con 200 mL de cloroformo y los materiales insolubles se lavaron con 2 x 200 mL de cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con 250 mL de agua, luego se agitó sobre sulfato de sodio y se evaporaron y dieron 10,3 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (2,2 g, 10,0 mmol), clorhidrato de metilamina (0,43 g, 6,4 mmol) y acetato de sodio (0,53 g, 6,4 mmol) en 3,8 mL de nitrometano (70,1 mmol) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 19 horas la mezcla se diluyó con 20 mL de agua y 40 mL de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 2,56 g de un sólido marrón claro. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 40S, eluyendo con 95:5 hexano/EtOAc y dio 1,18 g de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS(apci, neg) m/z = 261.

Paso D: Preparación de 2-2(2-bromo-4-clorofenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,39 g, 18,0 mmol) en 25 ml de THF a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (3,9 g, 36,0 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado, y gas de argón burbujeó a través de la mezcla durante 2 minutos para intentar eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (1,18 kg, 4,5 mmol) en 20 mL de tetrahidrofurano luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 2 horas, el calor se eliminó y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 25 mL de metanol. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre 50 mL de 20% KOH y 25 mL de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,92 g de 2-(2-bromo4-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 234.

Preparación 6

2-(2-Metoxi-4-bromofenil)etanamina



Paso A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,38 g, 16

mmol) en 35 mL de metanol a temperatura ambiente se agregó una solución de metóxido de sodio (4,0 ml de solución al 25%; 17,6 mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de refluir durante 2 horas el solvente se evaporó. El residuo se dividió entre 100 mL de diclorometano y 50 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice y dio 2,13 g de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco. MS (apci, neg) m/z = 199.

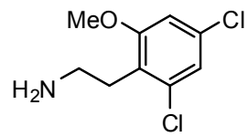
Paso B: Preparación de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenaldehído (1,55 g, 7,2 mmol), clorhidrato de metilamina (0,31 g, 50,4 mmol) y acetato de sodio (0,38 g, 4,6 mmol) en 3 mL de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14,5 horas la mezcla se diluyó con 20 mL y 40 mL de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 1,74 g de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 257.

Paso C: Preparación de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,57 g, 26,3 mmol) en 40 mL de tetrahidrofuran a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (5,7 g, 52,7 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó

ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado, y el gas argón burbujeó a través de la mezcla durante 2 minutos para tratar de eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,7 g, 6,6 mmol) en 30 mL de tetrahidrofuran luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante luego se agitó y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se eliminó y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 40 mL de metanol. El solvente se evaporó y el residuo se dividió entre 80 mL de 20% de KOH y 40 mL de DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 1,29 g de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etnamina como un aceite verde oscuro. MS (apci, pos) m/z = 230.

Preparación 7

2-(2,4-Dicloro-6-metoxifenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 2,4-dicloro-6-hidroxibenaldehído (1,85 g, 9,7 mmol) en 20 mL de DMF a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (1,47 g, 10,6 mmol) y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se agregó yodometano (5,5 g, 38,7 mmol) y la mezcla resultante se agito en un baño de aceite

colocado a 50°C. Después de 10 minutos, se determinó que había terminado la reacción mediante cromatografía de capa delgada (90/10 hexano/EtOAc). Después de un total de 30 minutos, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 200 mL de agua. Después de agitar durante algunos minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío y dio 1,93 g de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco.

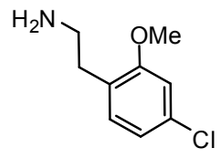
Paso B: Preparación de 1,5-dicloro-1-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (0,51 g, 2,5 mmol), clorhidrato de metilamina (0,11, 1,6 mmol) y acetato de sodio (0,13 g, 1, 6mmol) en 3 mL de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15,5 horas la mezcla se diluyó con 20 mL de agua y 40 mL de DCM, y luego se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,57 g de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 247.

Paso C: Ppreparación de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)entamaina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,20 g, 9,0 mmol) en 15 mL de tetrahidrofuran a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano, gota a gota durante 2 minutos. Evolucionó gas y la mezcla se calentó ligeramente. Después

de agitar durante 20 minutos, la evolución de gas había cesado y burbujeó gas de argón a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilao remanente que se había formado. Una solución de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (0,56 g, 2,3 mmol) en 10 mL de THF luego se agregó gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos. La mezcla resultante luego se agitó y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se eliminó, y después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con 15 mL de metanol. El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre 30 mL de 20% KOH y 15 mL de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,49 g de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 220.

Preparación 8

2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etanamina



Paos A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (100 g, 487 mmol) y peróxido de benzoilo (5,07 g, 20,9 mmol) en 800 mL de tetracloruro de carbono, se agregó N-bromosuccinimida, y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 16,5 horas, la mezcla se

enfrió a temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El líquido residual naranja contenía algún sólido, y este material se recogió en 500 mL de hexano. La mezcla resultante se filtró para eliminar el material insoluble y el filtrado se filtró a través de un tampón de 1 pulgada de gel de sílice en un embudo fritado de 150 mL. El filtrado se evaporó y dio 161,5 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido amarillo pálido.

Paso B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una solución de 2-bromo-4-cloro-(dibromometil)benceno (162 g, 446 mmol) en 250 mL de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y se agregó una solución de nitrato de plata(I) (576 g, 3,39 mol) en 600 mL de agua gota a gota durante 40 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de AgBr inmediatamente después del agregado. Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de que llegó a la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para recoger el precipitado, que luego se lavó con 200 mL de agua. El precipitado se lavó con 500 mL de cloroformo. Los lavados se combinaron y se transfirieron a un embudo separador y se dejó que el agua contenida se separara. La capa orgánica se secó sobre

sulfato de sodio y se evaporó y dio 93,3 g de 2-bromo-4-clorobenzadehído como un sólido blanco.

Paso C: Preparación de (2-bromo-4-clorofenil)metanol: Una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (21,95 g, 100,0 mmol) en 200 mL de metanol se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, y se agregó borohidruro de sodio sólido (1,9 g, 50,0 mmol). Se formó un color amarillo y hubo una copiosa evolución de gas. Se continuó agitando en el baño durante 1 hora. La solución se diluyó con 200 mL de agua y luego el metanol se evaporó sobre un evaporador giratorio. La mezcla residual se extrajo con 200 mL de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se lavó del matraz con hexano y se recogió mediante filtración, se molió con un mortero y mano para romper los trozos, luego se lavó con hexano y se secó con aire sobre el filtro y dio 17,8 g de (2-bromo-4-clorofenil)metanol como un sólido blanco.

Paso D: Preparación de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno: Una solución de (2-bromo-4-clorofenil)metanol (17,8 g, 80,4 mmol) en 250 mL de éter se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. Se agregó una solución de tribromuro de fósforo (21,8 g, 80,4 mmol) en 75 mL de éter, gota a gota durante 30 minutos. Después de agitar en el baño durante otros 30 minutos la solución se enfrió agregando una solución de bicarbonato de sodio

saturado hasta que no evolucionó más gas. La mezcla resultante se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se lavó con 50 mL de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 21,2 g de un aceite amarillo pálido. Este material se disolvió en una mezcla de 100 mL de hexano y 25 mL de EtOAc. Esta solución se vertió sobre un tampón de 2 pulgadas de gel de sílice en un embudo fritado de 150 mL y el tampón se eluyó con 2 x 150 mL de hexano. Los filtrados combinados se evaporaron y dio 10,0 g de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno como un aceite amarillo pálido.

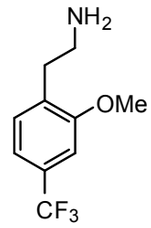
Paso E: Preparación de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo: Una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno (9,8 g, 34,5 mmol) y cianuro de sodio (2,0 g, 41,4 mmol) en 15 mL de 95% de etanol y 2,5 mL de agua se agitó y se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, el solvente es evaporó y el residuo se dividió entre 100 mL de éter y 50 mL de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se lavó del matraz con hexano y se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó con aire sobre el filtro y dio 4,82 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo como un sólido amarillo claro.

Paso F: Preparación de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina: Una parte de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo (7,1 g, 39,1 mmol) se disolvió directamente en solución de borano (78,2 mL de una solución 1,0 M en tetrahidrofuran; 78,2

mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de refluir durante un total de 90 minutos, el calor se eliminó y la solución se dejó enfriar durante algunos minutos, y luego se agregaron cuidadosamente 16 mL de metanol para enfriar la solución. La solución resultante se calentó nuevamente a reflujo durante 30 minutos. El solvente luego se evaporó y el residuo se repartió entre 200 mL de 1M HCl (acuoso) y 200 mL de éter. La capa acuosa se filtró para eliminar una cantidad pequeña de material insoluble suspendido y el pH del filtrado se ajustó a pH >12 agregando 42% de NaOH (acuoso). El filtrado luego se extrajo con 200 mL de dicloromemtano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 3,89 g de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina como un líquido incoloro. MS (apci, pos) m/z = 186.

Preparación 9

2-(2-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina



Paso A: Preparación de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído: 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5,0 g, 26 mmol) se diluyó con metóxido de sodio (57 mL de 0,5 M en metanol, 29 mmol), se calentó a 50°C y se agitó durante 6 horas. La mezcla de la reacción luego se concentró parcialmente, se diluyó con

acetato de etilo y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (4,5 g, 22 mmol, 85% de rendimiento).

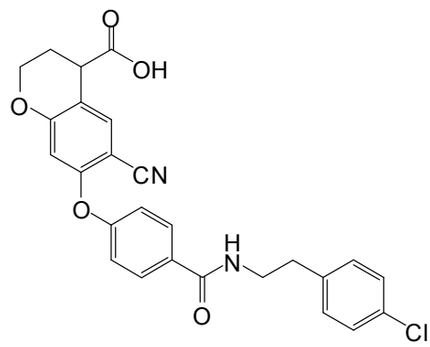
Paso B: Preparación de (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: Una porción de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,78 g, 18,5 mmol) se diluyó con nitrometano (7,02 mL, 130 mmol) seguido por el agregado de clorhidrato de metilamina (0,750 g, 11,1 mmol) y acetato de sodio (0,911 g, 11,1 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 40 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 20% de acetato de etilo hexanos para dar (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (3,0 g, 12,1 mmol, 65% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: Una porción de borohidruro de litio (0,458 g, 21,0 mmol) se diluyó con THF (30 mL) seguido por el agregado gota a gota de clorotrimetilsilano (5,34 ml, 42,1 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se hizo burbujear argón a través de la mezcla de la reacción durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano presente en la reacción. Se agregó (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (1,3 g, 5,26 mmol) en porciones (ocurrió evolución de gas). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió a 0°C y se enfrió cuidadosamente

con metanol (8 mL). La mezcla de la reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y KOH acuoso al 20%. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y dio 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (1,1 g, 5,02 mmol, 95,4% de rendimiento).

Ejemplo 1

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro-4-(trimmetisililoxi)croman-4-carbonirilo: 7-Fluoro-2,3-dihidrocroman-4-ona (470 mg, 2,829 mmol) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmol) se diluyeron con cianuro de trimetilsililo (1,413 mL, 11,32 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con bicarbonato de sodio saturado dos veces. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-Fluoro-4-(trimetilililoxi)croman-4-

carbonitrilo (750 mg, 2,83 mmol) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmol) se diluyeron con ácido acético glacial (3 mL) y HCl concentrado (3 mL). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130°C y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-caboxilato de metilo: Ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) se diluyó con (THF) 2 mL, metanol (2 mL), y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (366 mg, 98,76% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmol) se diluyó con DMF (5 mL) agregando N-bromosuccinimida (313 mg, 1,76 mmol). La reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un

cartucho Biotage 40M, gradiente 5% de acetato de etilo/hexano al 50% para dar el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo: 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (5 mL) y luego se agregó Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 20 minutos, luego se calentó a 160°C bajo una burbuja de argón ligera durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se calentó directamente en una columna Biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos al 10% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

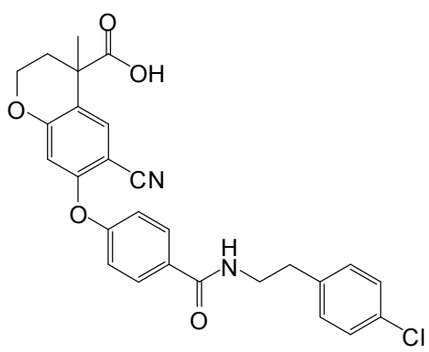
Paso F: Preparación de 7-(4-((4-clorofentil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,21 mmol) se diluyó con 1-metil-2-pirrolidinona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (147 mg, 1,1 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (59 mg, 0,21 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C y se agitó durante 6 horas. Después de la reacción se dejó enfriar, se cargó directamente en una columna Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato

de metilo (50 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Paso G: Preparación de Ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato (100 mg, 0,204 mmol) se diluyó con THF (1 mL) y luego se agregó NaOH (0,204 mL, 1,02 mmol) y 500 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizonte con un cartucho 25 y corriendo un gradiente de 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 al 10% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (21 mg, 21,6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 476,9 (M + 1).

Ejemplo 2

Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico



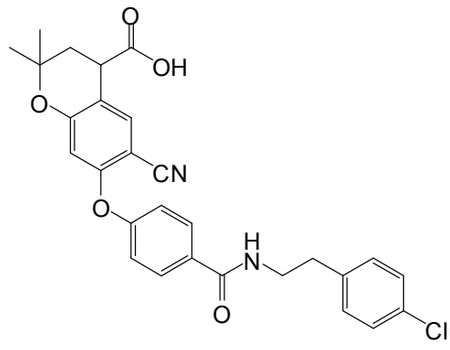
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (del Ejemplo 3, Paso E; 28 mg, 0,12 mmol) se diluyó con acetonitrilo (1 mL) luego se agregó K_2CO_3 (49 mg, 0,36 mmol) y yodometano (0,023 mL, 0,36 mmol). La reacción luego se calentó a 60°C durante 1 hora, luego se enfrió y se agregó NaH (8,6 mg, 0,36 mmol). La reacción se consideró terminada mediante L.C. La reacción se cargó en un sacamuestras Biotage 25 y se purificó corriendo un gradiente del 5% de acetato de etilo/hexano al 100% de acetato de etilo/hexano y dio el compuesto del título (10 mg, 34% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,040 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida y luego se agregó K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (11 mg, 0,040 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C y se agitó durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se cargó directamente en un sacamuestras 25 y se eluyó sobre el horizonte con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo/hexanos y dio el compuesto del título (12 mg, 59% de rendimiento). MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Paso C: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato (12 mg, 0,0238 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,0475 mL, 0,238 mmol) y 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N NCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizonte con un cartucho 25 y corriendo un gradiente del 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 al 10% de metanol/0,55 ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (4,0 mg, 34,3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Ejemplo 3

Ácido 7-(4-(4-Clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona: A 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (5,75 g, 37,3 mmol) y propan-2-ona (12 mL, 37,3 mmol) en benceno (50 mL) se agregó pirrolidina (3,11 ml, 37,3 mmol) y

la reacción se calentó a 80°C durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con 1N HCl (50 mL), salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos al 50% de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (5,12 g, 70,7% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,000 g, 5,149 mmol) se agregó cianuro de trimetilsililo (3,215 mL, 25,75 mmol) y luego una punta de espátula de yoduro de zinc. La reacción se calentó a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (40 mL) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 mL), salmuera (25 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se disolvió en 5 mL de ácido acético y se agregaron 5 mL de HCl y $SnCl_2$ dihidratado (4,648 g, 20,60 mmol). La reacción se calentó a reflujo (130°C temperatura de baño de aceite) toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 mL), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético hasta 10% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5%

de ácido acético y proporcionó el compuesto del título (0,280 g, 24,25% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Al ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,280 g, 1,25 mmol) en CH_2Cl_2 y MeOH (1 mL) se agregó $TMSCHN_2$ (0,937 mL, 1,87 mmol) gota a gota. Después del agregado, la reacción se concentró, se cargó en gel de sílice y el producto eluyó usando un gradiente del 5% de acetato de etilo/hexanos al 40% de acetato de etilo/hexanos y proporcionó el compuesto del título (0,225 g, 75,6% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (187 mg, 0,785 mmol) se diluyó con DMF (5 mL) y luego se agregó N-bromosuccinimida (154 mg, 0,864 mmol). La reacción se calentó a 50°C durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente del 5% de acetato de etilo/hexano al 50% y dio el compuesto del título (232 mg, 93,2% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-

dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (232 mg, 0,732 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (4 mL) y luego se agregó Cu(I)CN (328 mg, 3,66 mmol). La reacción burbujeó con Argón durante 15 minutos y luego se calentó a 160°C. La reacción se agitó durante 5 horas y luego se dejó enfriar. La reacción se cargó directamente en una columna Biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (120 mg, 62,3% de rendimiento).

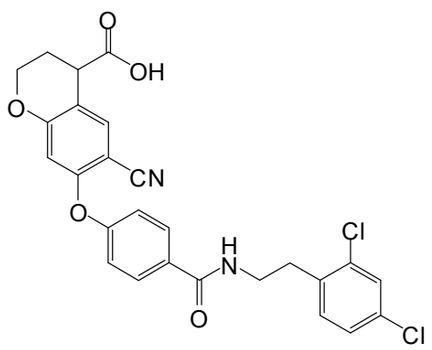
Paso F: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (19 mg, 0,072 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (20 mg, 0,072 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 110°C durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de la reacción se cargó directamente en una columna Biotage 25 y se eluyó con 5% acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (2,0 mg, 5,3% de rendimiento)

Paso G: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (2,0 mg, 0,00385 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó

NaOH (0,00771 mL, 0,0385 mmol) y 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando una placa de TLC preparativa de 0,5 mm, eluyendo con 5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (0,6 mg, 30,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Ejemplo 4

Ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

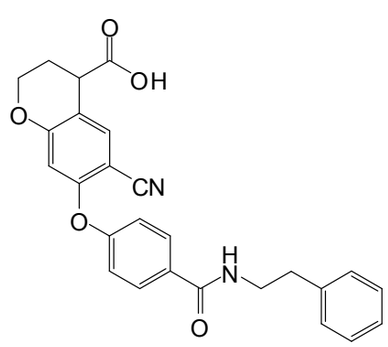


Paso A: Preparación de ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico: 6-Ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,19 mmol) se diluyó con THF (1 mL) y luego se agregó NaOH (0,19 mL, 0,96 mmol), 200 μL de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (40 mg, 95% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,18 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (2 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmol) y N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida (56 mg, 0,18 mmol). La reacción burbujeó con argón durante 10 minutos y luego se calentó a 140°C. Después de agitar durante 5 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 eluyendo con 0,5% de ácido acético/0,5% de metanol/CH_2Cl_2 al 0,5% de ácido acético/10% de metanol/CH_2Cl_2 y dio el compuesto del título (4,8 mg, 5,2% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □ 8,57-8,59 (m, NH), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H).

Ejemplo 5

Ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: 6-Ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (del Ejemplo 3, Paso E) (mg, 2,98 mmol), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (578 mg, 2,98 mmol) y K_2CO_3 (494 mg, 3,57 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (6 mL) y burbujeó con argón durante 10 minutos. La reacción se calentó a 110°C y se agitó durante 5 horas. La reacción cargó directamente en un cartucho Biotage 40M y se eluyó con 5% acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (400 mg, 32,8% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (400 mg, 0,977 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 y luego se agregó TFA (1 mL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró y dio el compuesto del título (240 mg, 69,5% de rendimiento).

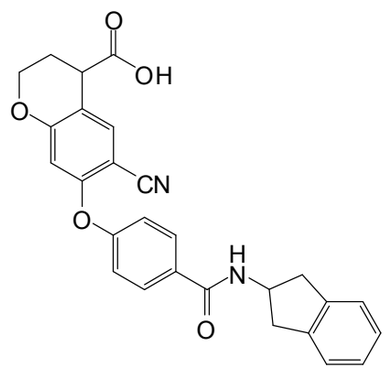
Paso C: Preparación de 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (13 mg, 0,0368 mmol), HBTU (16,7 mg, 0,0442 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (1 mL) y luego se agregó 2-feniletanamina (0,00647 mL, 0,0515 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,0160 mL, 0,0920 mmol) y DMAP (1,35 mg, 0,0110 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la

reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i eluyendo con 5% del acetato de etilo/hexanos al 100% del acetato de etilo y dio el compuesto del título (16,1 mg, 95,9% de rendimiento).

Paso D: Preparación del ácido 6-ciano-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (16,1 mg, 0,0353 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y se agregó NaOH (0,0705 mL, 0,353 mmol) y agua (100 μL) y metanol (100 μL). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (12,0 mg, 76,9% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □..7,85 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 3,85 (bt, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H).

Ejemplo 6

Ácido 6-ciano-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

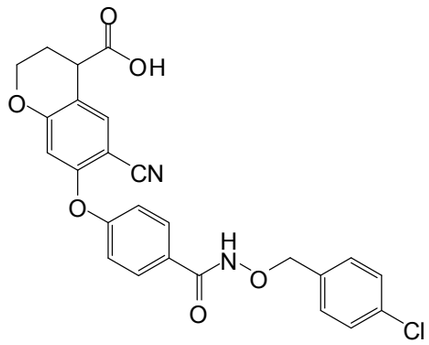


Paso A: Preparación de 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (del Ejemplo 7, Paso B) (12 mg, 0,034 mmol), HBTU (15 mg, 0,041 mmol) se diluyeron con N-metilpirrolidona (1 mL) y luego se agregó 2-aminoindan (4,5 mg, 0,034 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,015 mL, 0,085 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmol). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i con un 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (12 mg, 75% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)-fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((2,3-dihidro-10-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (12 mg, 0,026 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (1,0 mg, 0,027 mmol), agua (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (10 mg, 86% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □.7,90 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H) 4,20-4,35 (m, 3H), 3,82 (bt, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 7

Ácido 7-(4-(4-clorobenciloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



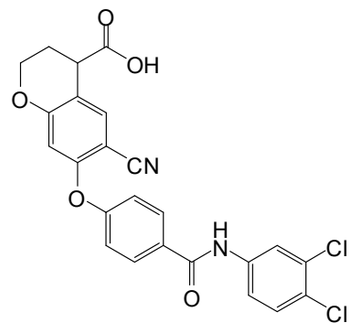
Paso A: Preparación de 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeo-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (del Ejemplo 7, Paso B) (17 mg, 0,0481 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 (1 mL) y luego se agregó cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) y 1 gota de DMF. Esto se agitó durante 20 minutos y luego se agregó O-(4-clorobencil)hidroxilamina (15,2 mg, 0,0962 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0335 mL, 0,192 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la reacción se cargó directamente en un Biotage 12i eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) y dio el compuesto del título (5 mg, 21,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,0101 mmol) se

diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,0203 mL, 0,101 mmol), agua (200 μL) y metanol (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (4,0 mg, 82,3% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) □. 7,80 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 8

Ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-dihidrofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



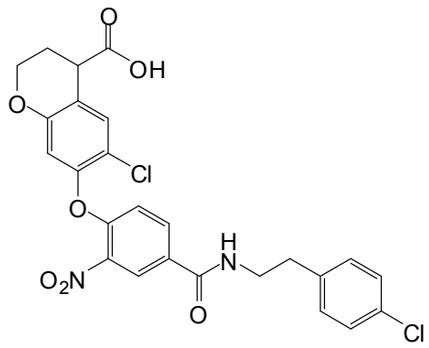
Paso A: Preparación de 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (17 mg, 0,048 mmol) se diluyó con CH_2Cl_2 (1 mL) y luego se agregó cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 mL, 0,0577 mmol) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó durante 20 minutos, y luego se agregaron 3,4-diclorobencenamina (15,6 mg, 0,0962 mmol) y N,N-

diisopropiletilamina (0,0210 mL, 0,120 mmol). Después de agitar durante 30 minutos la reacción se cargó directamentea un Biotage 12i eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) y dio el compuesto del título (17 mg, 71,0% de rendimiento) como un aceite transparente.

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi-4-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (17 mg, 0,034 mmol) se diluyó con THF (500 μL) y luego se agregó NaOH (0,041 mL, 0,21 mmol), agua (200 μL) y metanol (200 μL). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con 2N HCl y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (10 mg, 61% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) □..8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 9

Ácido 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico



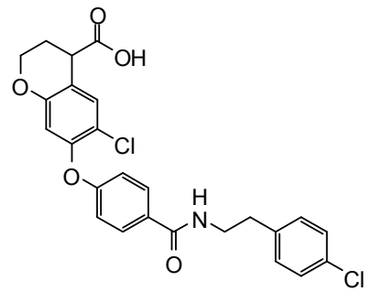
Paso A: Preparación de 4-cloro-N-(4-clorofenetil)-3-nitrobenzamida: 2-(4-Clorofenil)etanamina (2,3 mL, 16 mmol) se diluyó con DCM (40 mL) y se agregó DIEA (2,9 mL, 16 mmol) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3,0 g, 14 mmol) gota a gota en 10 mL de DCM. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con hexanos:acetato de etilo (2/1) y dio N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, 85% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)crman-4-carboxilato de metilo: 6-Cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,412 mmol) (Preparación 4, sustituyendo etanol con metanol en el Paso C) se diluyó con DMSO (1 mL) y luego se agregó K_2CO_3 (68,3 mg, 0,495 mmol) y N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (140 mg, 0,412 mmol). La reacción se calentó a 62°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió, se cargó directamente en gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo y dio 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (60 mg, 26,7% de rendimiento).

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,00917 mmol) en THF (200 μL) se agregó NaOH (0,0183 mL, 0,0917 mmol) y luego agua y metanol (100 μL cada uno). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (1,8 mg, 37,0% de rendimiento). LCMS (apci/pos) = 533,0 (M+H).

Ejemplo 10

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (100 g, 265,40 mmol) se disolvió en diclorometano seco (750 ml) y pocas gotas de DMF. Se agregó lentamente cloruro de oxalilo (24,310 mL, 278,67 mmol) a la

mezcla bajo una corriente de nitrógeno durante un período de 0,5 hora a temperatura ambiente. Se observó una evolución de gas. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 2-(4-clorofenil)etanamina (40,602 ml, 291,94 mmol) y diisopropiletilamina (55,624 ml, 318,48 mmol). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla cruda se transfirió a un embudo separador y se lavó con 1N HCl, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se secó adicionalmente bajo alto vacío y proporcionó 143,5 g de un sólido rosa. Este sólido se recristlizó desde EtOAc/hexanos caliente y proporcionó 130,0 g del compuesto del título como un sólido púrpura.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato (128,8 g, 250,4 mmol) se disolvió en EtOH (250 ml) y THF (500 mL). Se gregó NaOH (6N) (62,60 ml, 375,6 mmol) y la mezcla se se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se transfirió a un embudo separador de 2L y se agregó 1N HCl (500,8 ml, 500,8 mmol) a la mezcla. Se agregó EtOAc adicional (250 ml) y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y salmmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo resultante se recristalizó desde THF y hexanos y proporcionó 122,0 g del compuesto del título como

un sólido rosa pálido (rendimiento del 95,0%). El análisis de ^{1}H NMR mostró que el sólido contenía THF. El contenido de THF fue del 27% en moles (5,2% en peso) y el contenido del producto deseado en peso fue del 94,4%. MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

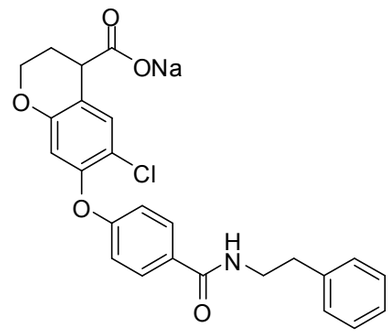
Ejemplo 11

Separación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

Separación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (Ejemplo 10; 140 g) se disolvió en metanol (50 mg/mL). El material se resolvió a través de cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con 30% de metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 mL y una velocidad de flujo de 100 mL/minuto. La recolección de fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de elementos volátiles proporcionó el enantiómero de unión a DP2 más potente, el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (65 g, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 12

6-cloro-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



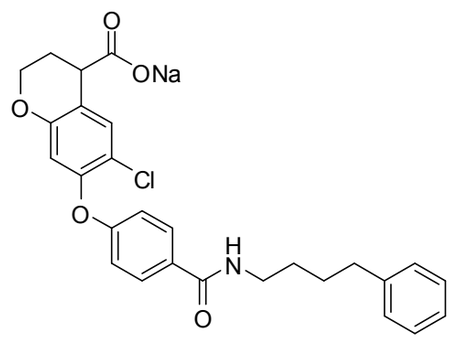
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N'N'*-tetrametiluronio (84 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente se agregó fenetilamina (28 μL, 0,22 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (105 μL, 0,60 mmol). La solución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (89 mg, 93% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución agitada de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (88 mg, 0,18 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (0,6 mL) y

etanol (0,3 mL) a temperatura ambiente se agregó 1M hidróxido de sodio (0,73 mL, 0,73 mmol). La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de la reacción se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y 1M ácido clorhídrico (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio el ácido carboxílico como un aceite incoloro (71 mg, 86% de rendimiento). Para la conversión en la sal de sodio, el aceite se disolvió en metanol (1 mL) y se trató con una solución al 25% (p/p) de metóxido de sodio en metanol (0,036 mL, 0,16 mmol). La solución resultante se concentró, y el residuo se concentró dos veces desde éter y dio 6-cloro-7-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un vidrio blancuzco (70 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) m/z = 452,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 13

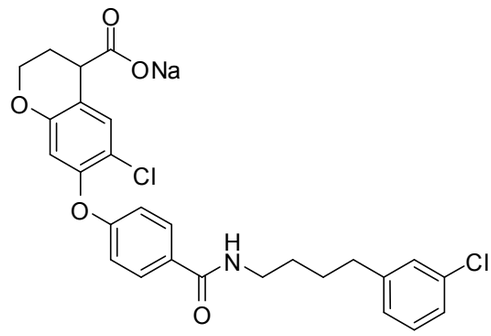
6-Cloro-7-(4-(4-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-fenilbutilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 14

6-Cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenil-fosfonio: Una solución de N-(3-bromopropil)ftalimida (25,0 g, 93,2 mmol) y trifenilfosfina (24,5 g, 93,2 mmol) en tolueno (200 mL) se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno y se secó bajo vacío y dio bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio como un polvo blanco (17,9 g, 36%).

Paso B: Preparación de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona: A una suspensión agitada de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio (17,6 g, 33,2 mmol) en tetrahidrofurano (170 mL) a temperatura ambiente se agregó 3-clorobenzaldehído (3,76 mL, 33,2 mmol) y la mezcla resultante se enfrió con un baño de acetona de hielo seco a -75°C. Se agregó t-butóxido de potasio sólido (3,72 g, 33,2

mmol) y se continuó agitando en el baño durante otros 20 minutos; la temperatura fue -80°C. El baño de enfriamiento se eliminó y cuando la temperatura interna alcanzó -30°C, el matraz se vertió en un baño de agua y hielo. La temperatura finalmente se fijó a 10°C y se mantuvo durante 2 horas. La mezcla de la reacción se vertió en un embudo separador que contiene agua (250 mL) y esto se extrajo con acetato de etilo (250 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se enfrió mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo y dio (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-etnil)isodolina-1,3-diona como un sólido blanco (8,46 g, 82% de rendimiento).

Paso C: Preparación de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina: A una suspensión agitada de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolina-1,3-diona (8,4 g, 27 mmol) en etanol (100 mL) a temperatura ambiente se agregó hidrazina monohidratada (65%, 2,6 mL, 54 mmol). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo y es formó una solución amarilla cuando se alcanzó el reflujo. 10 minutos después de que empezó el reflujo, se formó un precipitado en la mezcla de la reacción. Después de un total de 35 minutos a reflujo, el precipitado casi llenó el matraz, y se eliminó el calor. Cuando alcanzó la temperatura ambiente, la mezcla de la reacción formó una masa sólida. La masa se disolvió agregando 2M hidróxido de sodio (100 mL). La solución resultante se concentró para eliminar la mayor parte del

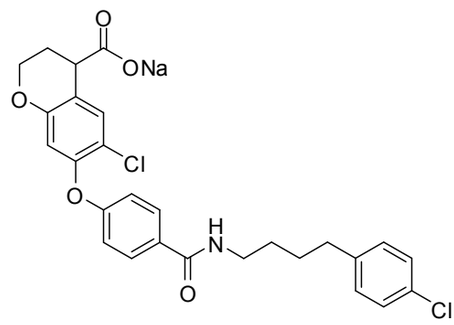
etanol. La mezcla turbia resultante se extruyó con acetato de etilo (100 mL). La capa acuosa se convirtió en un gel y la capa orgánica se decantó. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina como un aceite marrón claro (4,66 g, 95%).

Paso D: Preparación de 4-(3-clorofenil)butan-1-amina: A una solución de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina (1,80 g, 9,91 mmol) en metanol (30 mL) se agregó óxido de platino(IV) (0,18 g, 0.79 mmol) y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se le ajustó un globo de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio y el filtrado se concentró y dio 4-(3-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo (1,78 g, 98% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)-butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(3-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 15

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-(4-clorofenil)butanamida: A una solución agitada de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico (3,97 g, 20,0 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3,37 g, 22,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (4,21 g, 22 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, y se agregó una solución de amoníaco en metanol (7M, 14,3 mL, 100 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, la mezcla de la reacción se diluyó con agua (400 mL) y se extrajo con cloroformo (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite residual se trituró con hexano y dio un sólido, que se recogió mediante filtración, se lavó con hexano y se secó bajo vacío y dio 4-(4-clorofenil)butanamida como un polvo blancuzco (240 g, 61% de rendimiento).

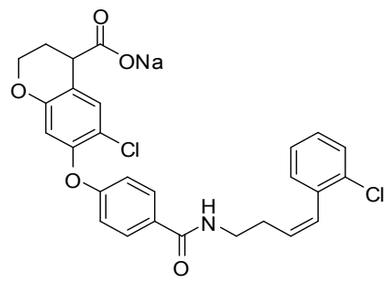
Paso B: Preparación de 4-(4-clorofenil)butan-1-amina: A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,84 g, 48,6 mmol) en éter dietílico (50 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución de 4-(4-clorofenil)butanamida en tetrahidrofuran (25 mL), gota a gota durante 8 minutos. Se continuó agitando a temperatura ambiente durante otras 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió cuidadosamente

mediante agregado lento secuencial de agua (2 mL), 10M hidróxido de sodio (0,75 mL) y agua (7 mL). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, se extrajo con éter dietílico (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 4-(4-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo claro (1,36 g, 61%).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(4-clorofenil)butan-1-amina para fenetilamina. MS (apci) m/z = 415,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 16

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



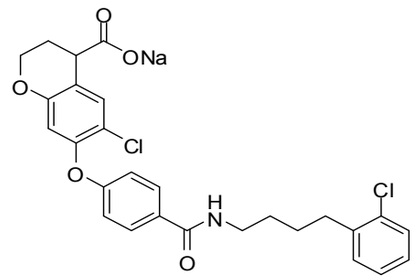
Paso A: Preparación de (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina: Preparado de acuerdo con los Pasos A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2-clorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Paso B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12,

sustituyendo (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 512,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 17

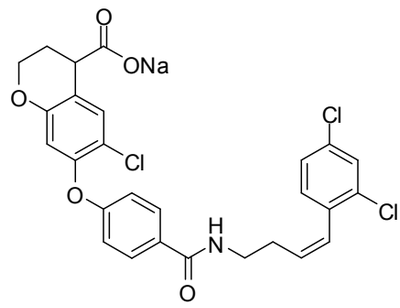
6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



A una solución de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (0,16 g, 0,31 mmol) en metanol (2 mL) se agregó óxido de platino(IV) (0,018 g, 0,079 mmol) y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se le ajustó un globo de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un globo de hidrógeno durante 30 minutos, en cuyo tiempo el catalizador había formado grumos. El metanol sobrenadante se decantó desde el catalizador con una pipeta y se concentró, y el residuo se concentró desde éter dietílico y dio 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un vidrio blanco (142 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 18

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

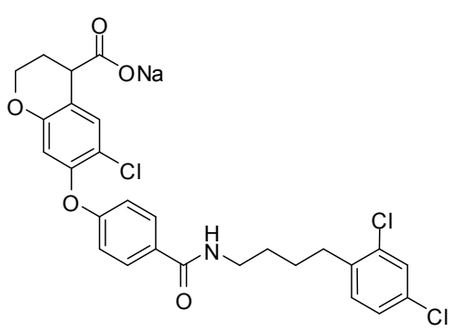


Paso A: Preparación de (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina: Preparada de acuerdo con los Pasos A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2,4-diclorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Paso B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 545,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 19

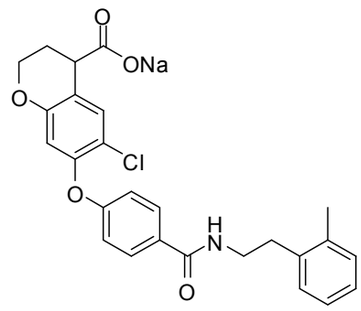
6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 17, sustituyendo (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio por (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio. MS (apci) m/z = 548,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 20

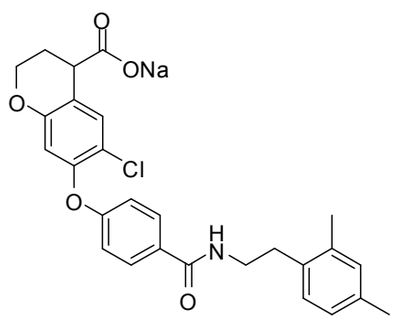
6-Cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2-metilfentilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 21

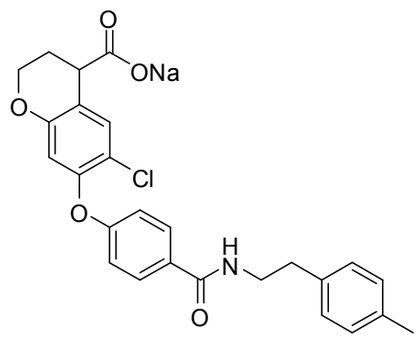
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2,4-dimetilfentilaina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 22

6-Cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



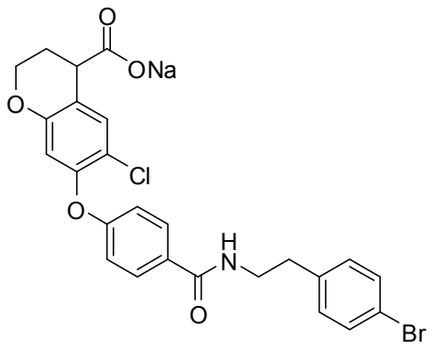
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenxoi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)roman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (34 mg, 0,22 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (47 mg, 0,24 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se agregó 4-metilfenetilamina (30 mg, 0,23 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 6-cloro-7-(4-(4-

metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (96 mg, 96% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-z(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 494,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 23

7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



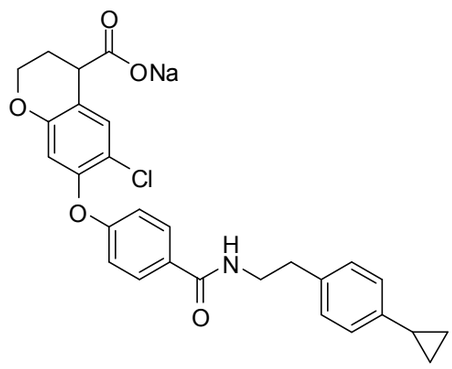
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 22, paso A, sustituyendo 4-bromofenetilamina por 4-metilfenetilamina (2,70 g, 95% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del

Ejemplo 12, sustituyendo 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 530,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 24

6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



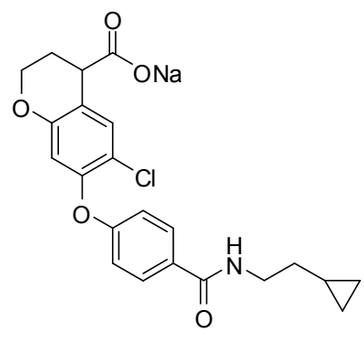
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-4-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmol) en tolueno (6 mL) a temperatura ambiente se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (0,64 g, 3,0 mmol), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,17 g, 2,0 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,045 g, 0,20 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de

nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 70/30 hexanos/acetato de etilo y dio 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0,24 g, 46% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 25

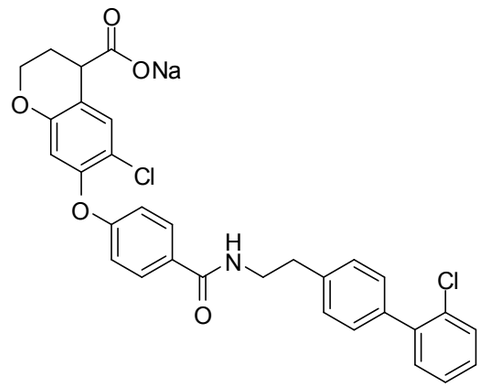
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-ciclopropiletiamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 416,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 26

6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

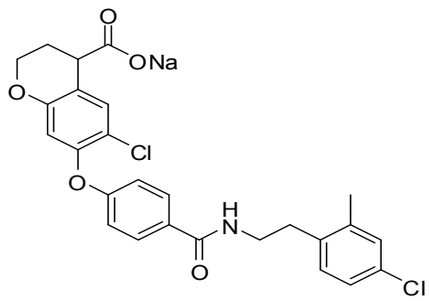


Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)eticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0,17 g, 1,1 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4 mL) y metanol (2 mL) se agregó fluoruro de cesio (0,30 g, 2,0 mmol), luego tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,035 g, 0,03 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 80°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, luego se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 80/20 hexanos/acetato de etilo, y dio 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (0,35 g, 59% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(2-(2'clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 562,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 27

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



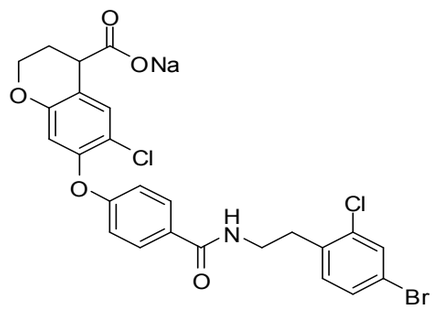
Paso A: Preparación de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno: Una mezcla de 4-cloro-2-metilbenzaldehído (1,56 g, 10,1 mmol), clorhidrato de metilamina (0,44 g, 6,5 mmol) y acetato de sodio (0,53 g, 6,5 mmol) en nitrometano (4 mL) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se diluyó con agua (20 mL) y diclorometano (40 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido marrón claro (1,87 g, 94% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina: Una solución de 4-cloro-2-metil-1-(3-nitrovinil)benceno (1,83 g, 9,26 mmol) en tetrahidrofuran (40 mL) se enfrió a 0° en un baño de hielo, y se agregó una solución 1M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofuran (37 mL, 37 mmol), gota a gota durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 2 horas 30 minutos, luego se enfrió de la siguiente manera: se agregó agua (1,5 mL) gota a gota y después de agitar durante 5 minutos, se agregó una solución 1M de hidróxido de sodio (1,5 mL). Después de agitar durante otros 15 minutos, se agregó agua (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, luego se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media. El precipitado recogido se lavó con acetato de etilo (60 mL). El filtrado y el lavado combinado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina como un aceite marrón (1,17 g, 75% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 500,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 28

7-(4-(4-Bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-Bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una solución agitada de 4-bromo-2-clorobenceno (6,50 mL, 48,7 mmol) y peróxido de benzoilo (0,51 g, 2,1 mmol) en tetracloruro de carbono (80 mL) se agregó N-bromosuccinimida (43,3 g, 243 mmol) y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, y dio 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro (17,7 g, 100% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-bromo-2-clorobenzaldehído: Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,7 g, 48,7 mmol) en etanol (25 mL) se agitó y se calentó a reflujo, y se agregó una solución de nitrato de plata(I) (77,4 g, 456 mmol) en agua (55 mL) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla se hizo amarilla y se formó un precipitado de bromuro de plata inmediatamente después del agregado. Después de terminar el agregado, la mezcla se agitó a reflujo durante otra hora. Después de enfriar a

temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 mL) y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con cloroformo (200 mL) y el material insoluble se lavó con cloroformo (2 x 200 mL). Las tres capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con agua (250 mL), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron y dieron 4-bromo-2-clorobenzaldehído (10,0 g, 99% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno: Preparado de acuerdo con el método del Paso A del Ejemplo 27, sustituyendo 4-bromo-2-clorobenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído.

Paso D: Preparación de 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamida: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,29 g, 13 mmol) en tetrahidrofuran (20 mL) a temperatura ambiente se agregó clorotrimetilsilano (3,4 mL, 27 mmol), gota a gota durante 2 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se hizo burbujear gas argón a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano remanente que se había formado. Una solución de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (0,88 g, 3,4 mmol) en tetrahidrofuran (15 mL) se agregó gota a gota durante 4 minutos con agitación a temperatura ambiente. la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se enfrió cuidadosamente con metanol (20 mL). El solvente se evaporó, y el residuo se dividió entre 20% de hidróxido de potasio

(40 mL) y diclorometano (20 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo claro (0,75 g, 95% de rendimiento).

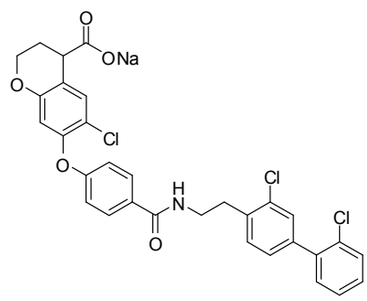
Paso E: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1,15 g, 3,05 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,51 g, 3,4 mmol) y 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina (0,75 g, 3,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 mL) a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (0,70 g, 3,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). El agregado de 1M ácido clorhídrico (20 mL) permitió la separación de capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 75/25 hexanos/acetato de etilo y dio 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (1,10 g, 60% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 12,

sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-67-clorocoman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 29

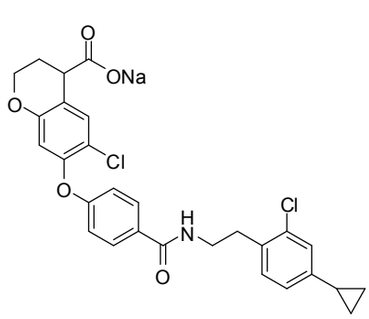
6-Cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato. MS (apci) m/z = 596,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 30

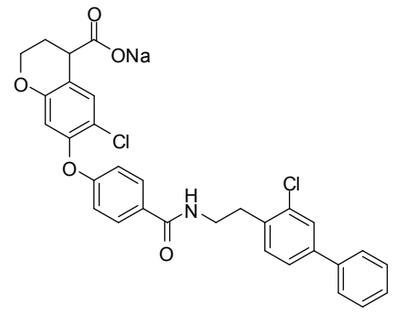
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 526,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 31

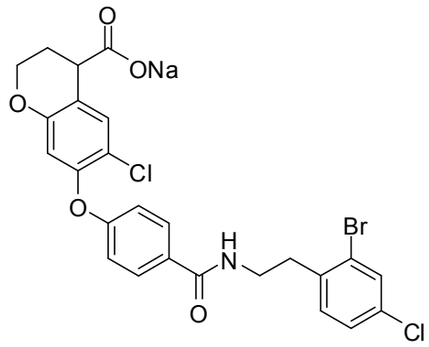
6-Cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo y sustituyendo ácido fenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico. MS (apci) m/z = 562,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 32

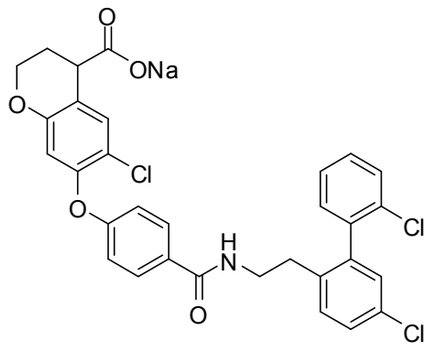
7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 28, sustituyendo 2-bromo-4-clorotolueno por 4-bromo-2-clorotolueno. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 33

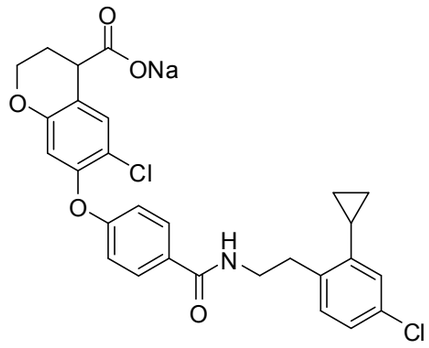
6-Cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con e método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 596,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 34

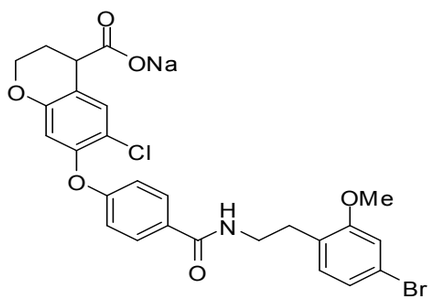
6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 525,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 35

7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



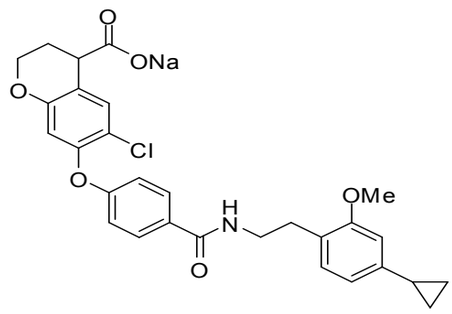
Paso A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (96%, 3,38 g, 16,0 mmol) en metanol (35 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (4,02 mL, 17,6 mmol) y la solución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se dividió entre diclorometano (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró.

El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95:5 hexanos/acetato de etilo y dio 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco (2,13 g, 62% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 4-bromo-2-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 559,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 36

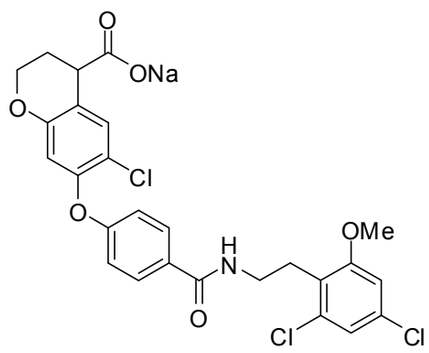
6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 37

6-Cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

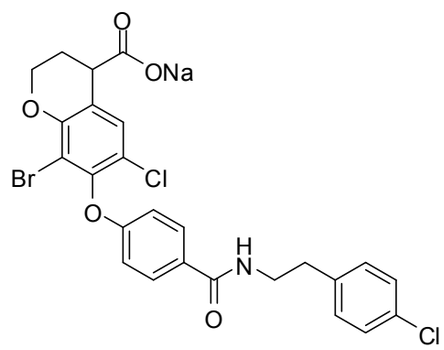


Paso A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una solución agitada de 2,3-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (1,85 g, 9,69 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (1,47 g, 10,7 mmol) y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó yodometano (2,42 mL, 38,7 mmol) y la mezcla resultante se agitó en un baño de aceite a 50°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 mL). Después de agitar durante 10 minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío y dio 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco (1,93 g, 97% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 549,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 38

8-Bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Paso A: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (5,14 g, 20,0 mmol) en ácido acético glacial (50 mL) a temperatura ambiente se agregó bromo (1,2 mL, 24 mmol), en porciones iguales, esperando 30-60 segundos entre cada agregado para que se descargue el color del bromo. Después de terminar el agregado, la solución se concentró y el residuo se concentró desde tolueno, luego se repartió entre acetato de etilo (200 mL) y 5% de bisulfito de sodio (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, luego se agitó con carbón activado (2 g) a temperatura ambiente durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio y el filtrado se concentró y dio 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (6,05 g, 90% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etio: A una solución de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,9 mmol) y 4-fluoro-3-nitrobenzoato de

terc-butilo (3,16 g, 13,1 mmol) en N,N-dimetilformamida (66 mL) a temperatura ambiente se agregó carbonato de potasio sólido (2,64 g, 19,1 mmol). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 90°C durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en un embudo separador que contiene agua (600 mL). Se agregó cloroformo (300 mL), luego ácido clorhídrico 1M (100 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo y dio 8-bromo-7-(4-(terc-buutoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio amarillo claro (4,33 g, 65% de rendimiento).

Paso C: <u>Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo:</u> A una solución de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) a temperatura ambiente se agregó polvo de zinc (4,70 g, 71,8 mmol), luego solución de cloruro de amonio saturado (7,5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibra de vidrio para eliminar los sólidos de zinc insolubles, y los sólidos se lavaron dos veces con tetrahidrofurano. El filtrado y lavados combinados se concentraron para eliminar la mayor parte del tetrahidrofurano, y el residuo se dividió entre acetato de

etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL) sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio marrón claro (1,61 g, 85% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: N,N-dimetilformamida (20 mL) se calentó en un baño de aceite colocado a 70°C. Se agregó nitrito de isobutilo (0,90 mL, 7,6 mmol) y a la solución agitada resultante a 68°C se agregó una solución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,6 g, 6,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 mL), gota a gota durante 5 minutos. La solución resultante se agitó a 70°C durante 30 minutos. La solución roja resultante se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre agua (600 mL) y acetato de etilo (50 mL). La capa orgánica se lavó con 1M ácido clorhídrico (10 mL) y salmuera (10 mL), luego se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 96/6 a 85/15 hexanos/acetato de etilo y dio 8-bromo-7-(4-terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite naranja (0,27 g, 17% de rendimiento).

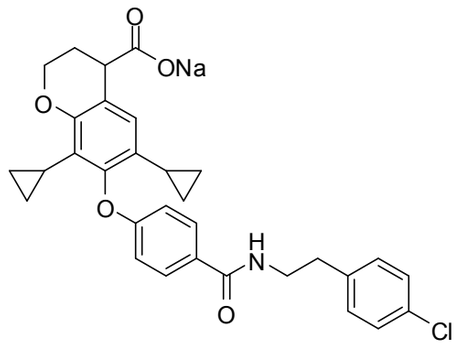
Paso F: Preparación de ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: A una solución

agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,51 mmol) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente se agregó ácido trifluoroacético (5 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró y el sólido vítreo residual se redisolvió en acetato de etilo (2 mL). Se agregaron hexanos (10 mL) y después de mezclar durante algunos minutos, el producto se solidificó. La mezcla se concentró y dio ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico como un polvo marrón claro (0,23 g, 99% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 12, sustituyendo ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y sustituyendo 3-(4-clorofenil)etanamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 39

7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio



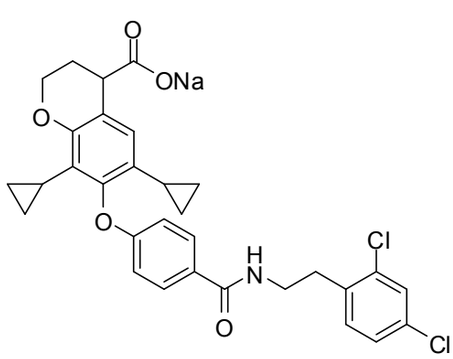
Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo:

-A una solución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 38, Paso B; 0,56 g, 1,0 mmol) en xilenos (6 mL) se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (1,27 g, 6,0 mmol), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,34 g, 4,0 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,045 g, 0,20 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 140°C bajo el balón de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 mL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un vidrio amarillo claro (0,24 g, 46%).

Paso B: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 532,2 (M+2H-Na).

Ejemplo 40

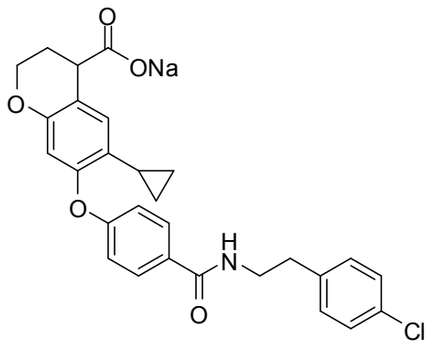
6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 39, sustituyendo 2-(2,3-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 566,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 41

7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el método del Paso B del Ejemplo 38, sustituyendo 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo.

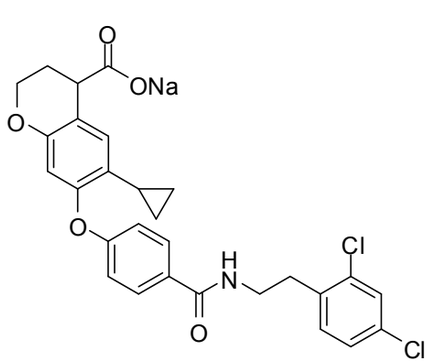
Paso B: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,38 g, 2,89 mmol) en tolueno (15 mL) se agregó sucesivamente agua (0,75 mL), fosfato de potasio (3,06 g, 14,4 mmol), triciclohexilfosfina (0,32 g, 1,16 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,74 g, 8,7 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,13 g, 0,58 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 110°C bajo el globo de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y agua (50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El

residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 95/5 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,39 g, 28%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método de los Pasos C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 42

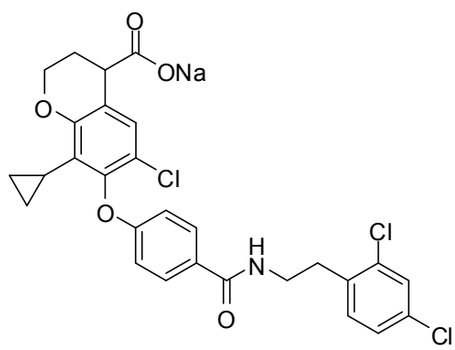
6-Ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 41, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 526,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 43

6-Cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,59 g, 1,05 mmol) en tolueno (6 mL) se agregó sucesivamente agua (0,3 mL), fosfato de potasio (0,67 g, 3,2 mmol), triciclohexilfosfina (0,12 g, 0,42 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,18 g, 2,1 mmol). La mezcla resultante se agitó y se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y la matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (0,047 g, 0,21 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (20 mgL) y agua (15 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 85/15 hexanos/acetato de etilo, y dio 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-

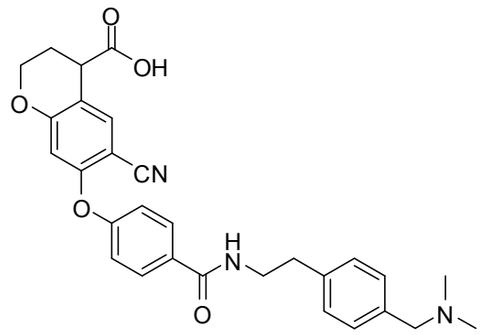
ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,28 g, 51%).

Paso B: Preparación de ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Preparado de acuerdo con los Pasos C a E del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo.

Paso C: Preparación de 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con los Pasos E y F del Ejemplo 28, sustituyendo ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 560,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 44

Ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico: A una solución de clorhidrato del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (10,1 g, 49,6 mmol) en una mezcla de terc-butanol (licuado, 7% de agua, 150 mL) y 1M hidróxido de sodio (150 mL) a temperatura ambiente se agregó dicarbonato de ti-terc-butilo (13,0 g, 59,5 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo separado que contiene agua (250 mL) y se lavó con hexanos (2 x 250 mL). La capa acuosa se acidificó a pH<2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se formó se dejó agitar durante varios minutos, se recogió mediante filtración, se lavó con una cantidad pequeña de agua y se secó bajo vacío y dio ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico como un polvo blanco (12,4 g, 95% de rendimiento.

Paso B: Preparación de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo: Una solución 1M de complejo de borano y tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (100 mL, 100 mmol) se agregó directamente a ácido (4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico (12,4 g, 46,7 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante

1 hora, se enfrió cuidadosamente con agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo como un aceite amarillo pálido (10,0 g, 85% de rendimiento).

Paso C: Preparación de metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)bencilo: Una solución de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de terc-butilo (2,51 g, 9,90 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,9 mL, 11 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,85 mL, 11 mmol)en varias porciones, y se continuó agitando en el baño durante 50 minutos. La mezcla de la reacción se transfirió a un embudo separador que contiene acetato de etilo (200 mL) y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)bencilo como un sólido blanco blando (3,29 g, 100% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo: A una suspensión de metanosulfonato de 4-(2-(terc-butoxiarbonilamino)etil)bencilo (0,33 g, 1,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,19 mL, 1,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL) se agregó una solución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (5,0 mL, 10 mmol). La mezcla resultante se

agitó en un baño de aceite colocado a 60°C durante 6 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (20 mL) y agua (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 99/1 a 98/2 cloroformo/(90/10 metanol/hidróxido de amonio concentrado) y dio 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo como un aceite incoloro (0,15 g, 54% de rendimiento).

Paso E: Preparación de diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina: A una solución agitada de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de terc-butilo (0,14 g, 0,50 mmol) en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente se agregó 4M solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se concentró y dio diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina como un sólido blanco (0,12 g, 98% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4-(dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una suspensión agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,10 g, 0,28 mmol), diclorhidrato de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina (0,056 g, 0,31 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (0,13 g, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,4 mL) a temperatura ambiente se agregó N,N-

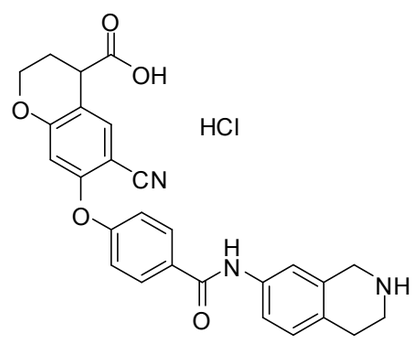
diisopropiletilamina (0,25 mL, 1,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, luego se dividió entre agua (15 mL) y acetato de etilo (10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con 90/10 cloroformo/(90/10 metanol/hidróxido de amonio concentrado), y dio 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo como un una película incolora (0,083 g, 57% de rendimiento).

Paso G: Preperación de ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (83 mg, 0,16 mmol) en metanol (1 mL) a temperatura ambiente se agregó 2M solución de hidróxido de sodio (0,40 mL, 0,80 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la solución se concentró, y el sólido residual se redisolvió en agua (5 mL). El pH se ajustó a 4,5 para precipitar el producto, y se agregó cloroformo (5 mL). Después de agitar la mezcla multifase durante varios minutos, el producto se separó como un aceite espeso en el costado del matraz. La mezcla de cloroformo/agua se decantó y el residuo se secó bajo vacío y dio ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico como un vidrio amarillo claro (23 mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

Ejemplo 45

Clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se enfrió ácido sulfúrico concentrado en un baño de hielo y sal a 0°C. Se agregó 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (98%, 19,6 g, 141 mmol) gota a gota en porciones durante 33 minutos, con la temperatura manteniéndose principalmente debajo de 20°C, pero con ocasionales excusiones breves a tan alta como 40°C. La mezcla resultante se enfrió nuevamente en un baño de hielo y sal a 0°C y se agregó nitrato de potasio sólido (15,7 g, 155 mmol) en porciones durante 60 minutos, manteniendo la temperatura principalmente debajo de 5°C con ocasionales breves excursiones a tan alta como 7°C. Después de que terminó el agregado, el baño se eliminó y la mezcla resultante se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se agregó cuidadosamente en porciones

pequeñas durante 2 horas a hidróxido de amonio concentrado (200 mL), se enfrió inicialmente en un baño de hielo y sal a -2°C. La mezcla resultante se diluyó con cloroformo (400 mL) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se agregó hidróxido de amonio adicional para llevar el pH a 11. La mezcla se transfirió a un embudo separador y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 25 g de aceite rojo oscuro. Este aceite se redisolvió en etanol (100 mL) y a la solución agitada resultante se agregó ácido clorhídrico concentrado (10 mL). La mezcla formó inmediatamente un sólido. Se agregaron etanol adicional (100 mL) y ácido clorhídrico concentrado (10 mL) y después de agitar durante algunos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y se secó con aire. El precipitado se calentó al punto de ebullición con metanol (200 mL) y la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y en reposo toda la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol y se secó bajo vacío y dio clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido blancuzco (7,05 g, 23% de rendimiento).

Paso B: <u>Preparación de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de tec-butilo:</u> A una suspensión agitada de clorhidrato de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7,00 g, 32,6 mmol) en diclorometano (150 mL) a temperatura ambiente se agregó trietilamina (9,55 mL, 68,5 mmol). A la solución resultante se agregó dicarbonato de di-terc-butilo

(7,83 g, 35,9 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (100 mL) y 1M ácido cítrico (100 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (90 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite marrón (9,43 g, 104% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (9,4 g, 34 mmol) en etanol (150 mL) se trató con 10% de paladio sobre carbono (0,5 g) y la mezcla resultante sehidrogenó sobre un agitador de Parr a un presión inicial de 40 psi durante 30 minutos. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibra de vidrio, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 75/25 hexanos/acetato de etilo y dio 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (6,6 g, 79% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-(4-(6-ciano-4-metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (86 mg, 0,24 mmol)

en N,N-dimetilformamida (0,5 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 0,6M de 7-aza-1-hidroxibenzotrizol en N,N-dimetilformamida (0,5 mL, 0,30 mmol) y luego clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (51 mg, 0,27 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó una solución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (66 mg, 0,27 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 mL). La solución resultante se agitó en un baño de aceite colocado a 50°C durante 21 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 mL). Después de agitar durante algunos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó bajo vacío. El sólido crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con con 50/50 hexanos/acetato de etilo y dio 7-(4-6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo como un aceite naranja (84 mg, 59% de rendimiento).

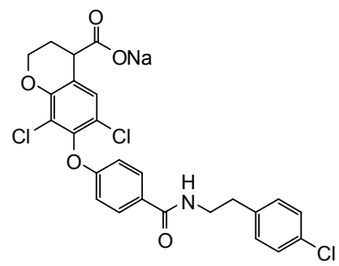
Paso E: <u>Preparación de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico:</u> A una solución agitada de 7-(4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (84 mg, 0,14 mmol) en una mezcla de metanol (1 mL) y tetrahidrofurano (0,5 mL) se agregó 2M hidróxido de sodio (0,36 mL, 0,72 mmol). La solución resultante se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora, luego se concentró. El residuo se dividió entre acetato de etilo (10 mL) y 1M ácido clorhídrico (5 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró y dio ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico como un aceite naranja (40 mg, 49% de rendimiento).

Paso F: Preparación de clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de ácido 7-(4-(2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,070 mmol) en dioxano (1 mL) a temperatura ambiente se agregó una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 mL). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Algún material oscuro se había separado de la mezcla de la reacción turbia, y el sobrenadante se concentró y dio clorhidrato del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un ácido tostado claro (30 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,2 (M+Cl).

Ejemplo 46

6,8-Dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (Preparación 1) (50 g, 94,79 mmol), diisopropilamina (2,72 ml, 15,58 mmol) y tolueno (500 ml) se agregó SO_2Cl_2 (16,43 ml, 204,53 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70°C durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua y solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 mL), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite crudo (60 g) se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 48,5 g del compuesto del título como un sólido (86%).

Paso B: Preparación de 4-fluoro-3-nitrobenceno de terc-butilo: A un recipiente de alta presión de 2L se agregaron ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (25 g, 135 mmol), di-t-butilacetal de dimetilformamida (162 ml, 675 mmol) y tolueno (200 ml). El recipiente se selló y se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a 100 mL de EtOAc y 100 ml de 1N HCl y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con 1N HCl, agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró

a través de un filtro de frita medio, y se concentró. El producto crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradientes de hexanos) para proporcionar 5,1 kg del compuesto del título que se obtuvieron como un sólido amarillo (16%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (35 g, 120,22 mmol), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de terc-butilo (31,1 g, 128,93 mmol), K_2CO_3 (24,923 g, 180,33 mmol) y 1-metil-2-pirrolidinona (500 mL) se purgó con Argón (que burbujeó a través de ella) durante 15 minutos. La mezcla se calentó a 80°C durante 4 horas bajo una atmósfera de Argón. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en 3 litros de agua. El pH se ajustó a pH 2 agregando HCl concentrado (4 x 10 mL). Precipitó un sólido cuando se usó HCl y se observó evolución de gas. La mezcla cruda se filtró y el sólido se disolvió en EtOAc (1 litro). La solución de EtOAc se lavó con 2N solución de HCl (200 ml), agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 64,1 g del compuesto del título como un sólido oscuro (104%).

Paso D: Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(ter-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo

(60,593 g, 120,22 mmol), THF (500 ml), y solución de NH_4Cl (500 ml) se purgó con Argón durante 10 minutos. Se agregó polvo de Zn (78,612 g, 120,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de Argón. La reacción fue ligeramente exotérmica. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró. El sólido filtrado se enjuagó con EtOAc (250 ml). El filtrado se transfirió a un embudo separador de 3L. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 45,6 g del compuesto del título como un aceite (79%).

Paso E: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: A un matraz de base circular de cuatro cuellos de 2L equipado con una termocupla, un condensador y un embudo de agregado se agregaron DFM (200 ml) y nitrito de isobutilo (30,8 ml, 260 mmol). La mezcla se calentó a 70°C. A una mezcla precalentada se agregó una solución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato (50,2 g, 104 mmol) en DMF (200 ml) durante un período de 15 minutos. La reacción fue ligeramente exotérmica y se observó evolución de gas. La mezcla se agitó a 70°C durante 1,5 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador que contiene 2 litros de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml, 2 x 2,50 ml).

Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml, 2 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 45 g del compuesto del título como un aceite muy viscoso (93%).

Paso F: Preparación de ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico:

7-(4-(terc-Butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo (45,1 g, 96,5 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (100 ml) lentamente a la solución. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se concentró y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La solución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 100 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para proporcionar 40,3 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (102%).

Paso G: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

Ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (22,96 g, 55,832 mmol) se disolvió en diclorometano (200 ml) y DMF (0,2 ml). Se agregó cloruro de oxalilo (8,6 ml, 98,585 mmol) lentamente durante un período de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla cruda se concentró bajo presión reducida. Se agregó diclorometano

seco (200 ml) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se agregaron 2-(4-clorofenil)etilamina (8,5413 ml, 61,415 mmol) y diisopropiletilamina (11,701 ml, 66,999 mmol) consecutivamente a la mezcla. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla cruda se lavó con 1N HCl (100 ml) de agua (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel de GF, y se concentró y proporcionó 30,1 g de un sólido marrón claro después de secar bajo alto vacío durante 2 horas. El sólido crudo se recristalizó desde EtOAc-hexanos caliente y proporcionó 26,8 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (87%).

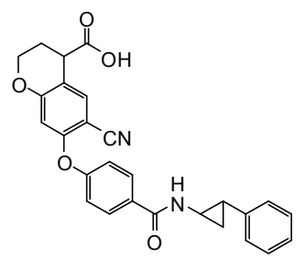
Paso H: Preparación de ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (26,8 g, 48,83 mmol) se disolvió en EtOH de prueba 200 (50 ml). Se agregó una solución de NaOH 6N (12,21 ml, 73,25 mmol) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo separador. Se agregó una solución HCl 1N (97,66 ml, 97,66 mmol) a embudo separador y se agregó EtOAc (100 ml). La mezcla se agitó y estuvo en reposoo para la separación de capas. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y proporcionó 28 g de sólido marrón espumoso después de secar bajo alto vació. El sólido crudo se recristalizó desde THF-

hexanos y proporcionó 22,8 kg del compuesto del título como un sólido blanco (89%).

Paso I: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)rroman-4-carboxílico (22,78 g, 43,26 mmol) se disolvió en THF (100 ml) y se agregó una solución de NaOMe 0,5M en MeOH (86,52 ml, 43,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. Se obtuvo un sólido marrón claro muy espeso. El sólido crudo se trató con EtOH-hexanos y se filtró y proporcionó 23,4 g del compuesto del título como un sólido blanco (99%). MS (apci) m/z = 520,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 47

Ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxílico



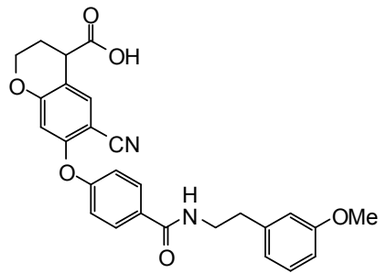
Paso A: Preparación de 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman—7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (21,8 mg, 0,0617 mmol) en diclorometano (1

ml) con una gota de DMF se agregó cloruro de oxalilo (2M de diclorometano (0,0370 ml, 0,0740 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 0,5 hora a temperatura ambiente. se agregaron trietilamina (28,11 mg, 0,1542 mmol) consecutivamente a la mezcla. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y proporcionó 25,9 mg del compuesto del título como una película delgada (90%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-croman-4-carboxílico: 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (25,9 mg, 0,0663 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml) y se agregó una solución de LiOH monohidratado 1M en agua (0,111 ml, 0,111 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregaron unas gotas de ácido trifluoroacético a la mezcla y la mezcla se purificó sobre gel de sílice (MeOH) en gradiente de diclorometano con 1% de ácido acético) y proporcionó 7,7 mg del compuesto del título como una película delgada (30%). MS (apci) m/z = 453,0 (M-H).

Ejemplo 48

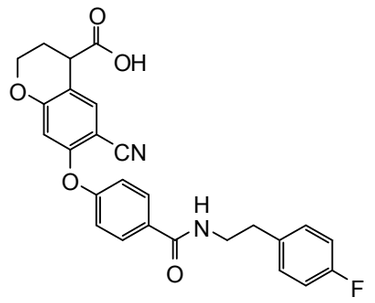
Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 2-fenilciclopropamina en el paso A para proporcionar 9,3 mg del compuesto del título (72%). MS (apci) m/z = 470,9 (M-H).

Ejemplo 49

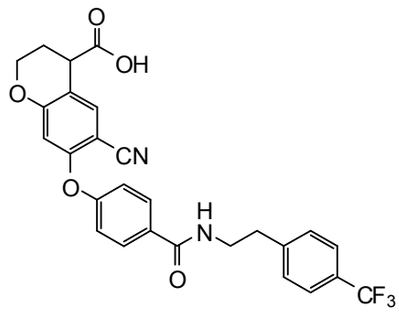
Ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 4-fluorofenetilamina por 2-fenilciclopropilamina en el Paso A para proporcionar 8,7 mg del compuesto del título (70%). MS (apci) m/z = 458,7 (M-H).

Ejemplo 50

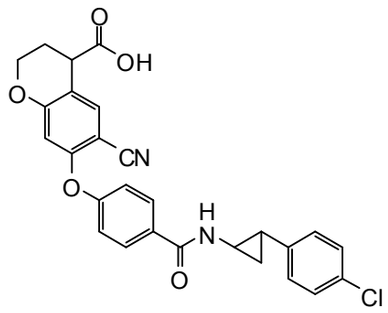
Ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 47, sustituyendo 4-trifluorometilfenetilamina por 2-fenilciclopropilamina en el Paso A, para proporcionar 5,0 mg del compuesto del título (47%).

Ejemplo 51

Ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo: A una mezcla de 4-cloroestireno (1,20 ml, 10,0 mmol), $Rh_2(OAc)_4$ (0,221 g, 0,500 mmol) y tolueno (20 ml) se agregó diazoacetato de etilo (1,09 ml, 10,50 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se calentó a 80°C durante 1 hora. La mezcla se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 0,216 g del compuesto del título como un aceite (9%).

Paso B: Preparación de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico: 2-(4-clorofenil)-ciclopropanocarboxilato de etilo (0,210 g, 0,935 mmol) se colocó en un matraz de 50 mL y se disolvió en EtOH (5 ml). Se agregó NaOMe en MeOH (25%, 0,808 g, 3,74 mmol) a la mezcla. La mezcla se calentó durante 17 horas bajo reflujo y luego se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml) y se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (3,74 ml, 3,74 mmol). El metanol se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó con HCl 1N (10 ml) a pH 1 y precipitó un sólido desde la solución. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron y se proporcionaron 181 mg del compuesto del título como un sólido (98%). El sólido crudo se usó en el paso siguiente sin nueva purificación.

Paso C: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo: Una mezcla de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,509 mmol), difenilfosforil azida (0,1209 ml, 0,559 mmol), trietilamina (0,106 ml, 0,763 mmol), y t-BuOH (2 ml) se calentó a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una solución de K_2CO_3 (10 ml). La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío durante 17 horas y proporcionó 300 mg de de un sólido marrón claro. El sólido crudo se purificó sobre gel de sílice

(EtOAc en gradiente de hexanos) y se proporcionan 64,7 mg del compuesto del título como un sólido (47,5%).

Paso D: Preparación de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina: 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (51,9 mg, 0,1938 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml) y se agregó una solución de HCl 4M en dioxano (0,4846 ml, 1,938 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo precipitó un sólido blanco desde la solución. La mezcla cruda se concentró y se repujó con EtOAc (2 x 10 ml). El sólido fino residual se secó bajo alto vacío y se proporcionaron 39,2 mg del compuesto del título como un sólido (99%).

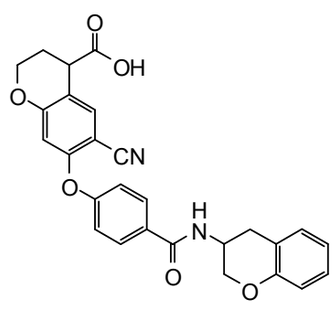
Paso E: Preparación de 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,041 g, 0,116 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0245 g, 0,128 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0195 g, 0,128 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Una mezcla de clorhidrato de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina (0,0261 g, 0,128 mmol) y trietilamina (0,0809 ml, 0,580 mmol) en 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó a la mezcla ácida activada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla cruda se

purificó directamente sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y se proporcionaron 50,7 mg del compuesto del título como una película delgada (87%).

Paso F: Preparación de ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((2-(4-Clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (50,7 mg, 0,101 mmol) se disolvió en THF (3 ml). Se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (0,202 ml, 0,202 mmol) y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se agregó HCl (4M en dioxano) (0,0756 ml, 0,302 mmol) en la mezcla. La solución se agitó durante otros 30 minutos y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 47 mg del compuesto del título como un sólido (95%). MS (apci) m/z = 486,7 (M-H).

Ejemplo 52

Ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

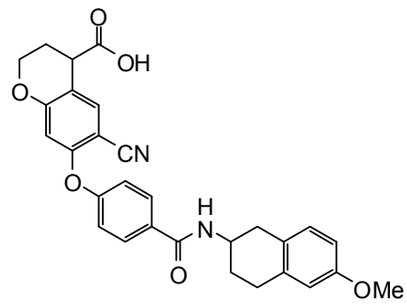


Paso A: Preparación de 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-comeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0308 g, 0,0871 mmol), clorhirato de 1-(3-(dimetilamino)propil-3-etil-carbodiimida (0,01838 g, 0,0958 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0146 g, 0,095 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una mezcla de clorhidrato de croman-3-amina (0,01780 g, 0,09589 mmol), trietilamina (0,06075 ml, 0,435 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó al ácido activado y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y se proporcionaron 27,6 mg del compuesto del título como una película espumosa (65%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (27,6 g, 0,0570 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (114 μL, 0,114 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (42,7 μL, 0,171 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 212 mg del compuesto del título como un sólido blanco (79%). MS (apci) m/z = 471,0 (M+H).

Ejemplo 53

Ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

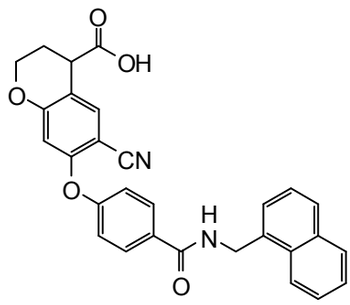


Paso A: Preparación de 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbamoil)-croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0297 g, 0,0841 mmol), clorhidrato de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0177 g, 0,0925 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0142 g, 0,0925 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una mezcla de clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (0,0197 g, 0,0924 mmol), trietilamina (0,0585 ml, 0,4203 mmol) y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agregó al ácido activado y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) y se proporcionaron 29,5 mg del compuesto del título como una película espumosa (69%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)-rcoman-4-carboxílico: 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato (29,5 mg, 0,0576 mmol) se disolvió en THF (3 ml) y se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (115 µl, 0,115 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (43,2 µl, 0,173 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y se proporcionaron 28,9 mg del compuesto del título como una película delgada (100%). MS (apci) m/z = 499,1 (M+H).

Ejemplo 54

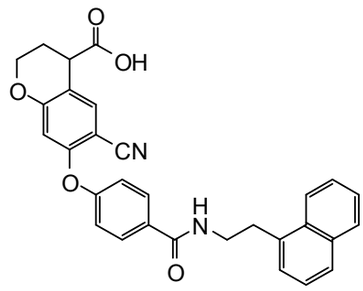
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo naftalen-1-ilmetanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporionar 22,9 mg del compuesto del título como una película delgada (92%). MS (apci) m/z = 476,8 (M-H).

Ejemplo 55

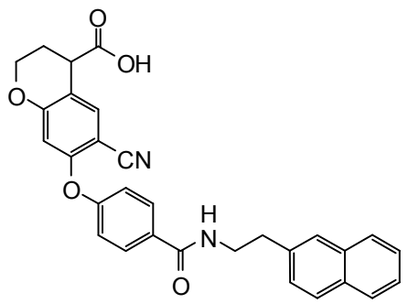
Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-1-il)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 24,1 mg del compuesto del título como una película delgada (86%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 56

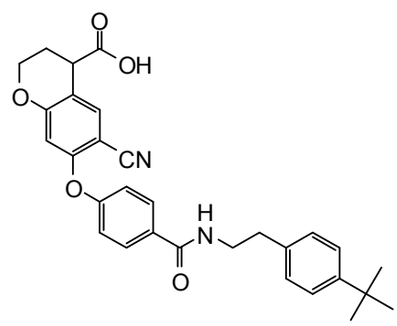
Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con le Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por clorhidrato de cromeno-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A, para proporcionar 8,4 mg del compuesto del título como una película delgada (49%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 57

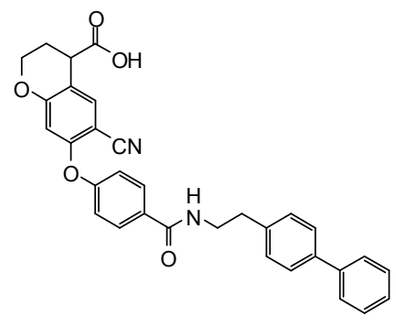
Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(4-terc-butilfenil)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 18 mg del compuesto del título como una película delgada (77%). MS (apci) m/z = 499,1 (M-H).

Ejemplo 58

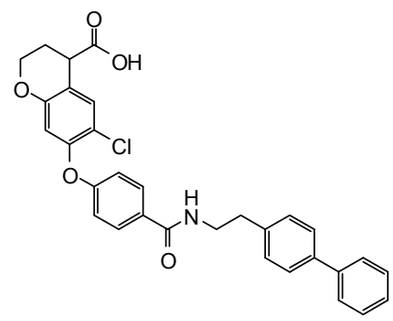
Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(bifenil-4-il)etanamina por clorhidrato de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en el Paso A para proporcionar 32,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 59

Ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-3-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmoL) en diclorometano (1 ml) y una gota de DFM se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (72,985 µl, 0,145 mmol) a temperatura ambiente. Se observó la evolución de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 2-(bifenil-4-il)etanamina (27,488 mg, 0,139 mmol) y trietilamina (36,992 µl, 0,265 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en gradiente de diclorometano) para proporcionar 62,5 mg del compuesto del título como un sólido (85%).

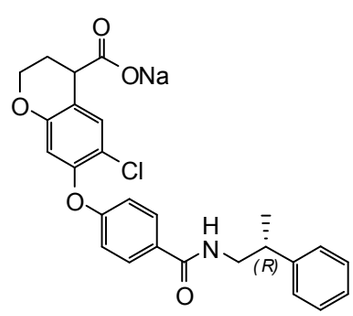
Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-(Bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)6-cianocroman-4-carboxilato de etilo (62,5 mg, 0,1124 mmol) se disolvió en THF (1 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (224,8 µl, 0,2248 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a

temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con una solución 1M de HCl (400 µl, 0,400 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH) en diclorometano con un 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 48,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%).

Paso C: Preparación de 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (42 mg, 0,07955 mmol) se disolvió en MeOH-THF (1 ml-1 ml). Se agregó una solución 0,5 M de NaOMe en MeOH (159,1 µl, 0,0795 mmol) y la mezcla se agitó durante pocos minutos. La mezcla cruda se concentró y se repujó con EtOAc y diclorometano para proporcionar 44,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (102%). MS (apci) m/z= 528,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 60

6-Cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

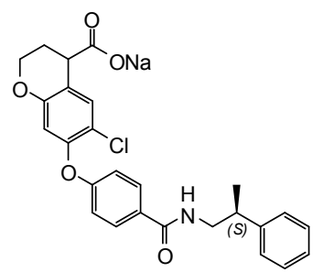


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 78,1 mg del compuesto del título como un

un sólido blanco (99%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 61

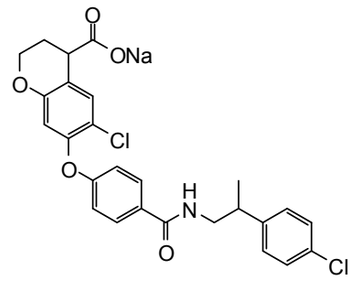
6-Cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo (S)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 78,7 mg del compuesto del título como un sólido blanco (97%). %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 – 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 4H), 7,21 – 7,17 (m, 1H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,44 – 3,33 (m, 2H), 3,20 – 3,16 (m, 1H), 3,08 – 3,03 (m, 1H), 2,23 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 62

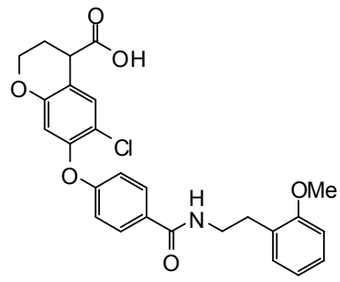
6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo una sal de HCl de p-cloro-□-metil-fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en paso A para proporcionar 92,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) □ 8,41 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,78 – 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 – 7,33 (m, 2H), 7,29 – 7,25 (m, 2H), 6,92 – 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,21 – 3,16 (m, 1H), 3,09 – 3,03 (m, 1H), 2,22 – 2,15 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 63

6-Cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

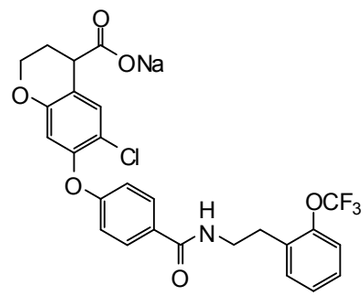


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-metoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso

A para proporcionar 38,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (107%). MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 64

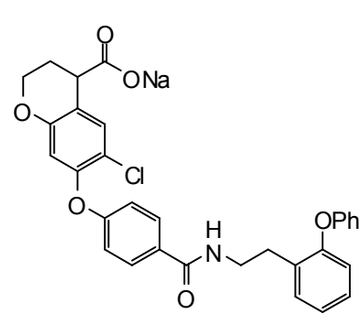
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-(trifluorometoxi) fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso A para proporcionar 46 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 65

6-Cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

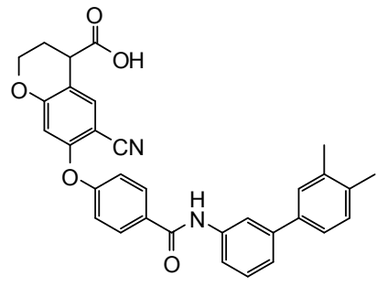


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 59, sustituyendo 2-fenoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en el paso

A para proporcionar 48,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (111%). MS (apci) m/z = 544,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 66

Ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



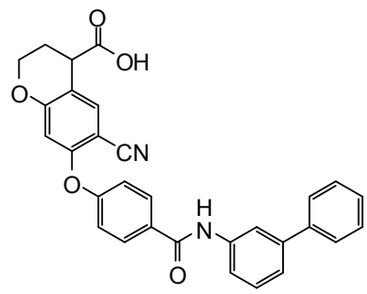
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,1415 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (32,55 mg, 0,170 mmol), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (26,01 mg, 0,170 mmol) y 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se agregó clorhidrato de 3',4'-dimetilbifenil-3-amina (39,69 mg, 0,170 mmol) y trietilamina (98,62 µl, 0,707 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó en gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexano) para proporcionar 36 mg del compuesto del título como una película delgada (48%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-

Ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (36 mg, 0,06759 mmol) se disolvió en THF (2 ml) y se agregó una solución 1M de LiOH-H_2O (135,2 µl, 0,135 mmol). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (50,7 µl, 0,203 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 31 mg del compuesto del título como una película delgada (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 67

Ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



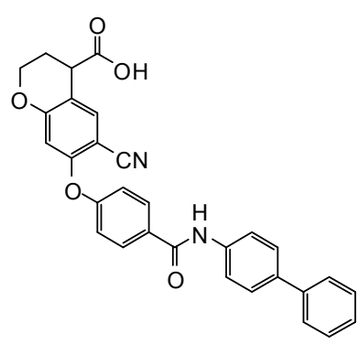
Paso A: Preparación de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,142 mmol) y una gota de DMF en diclorometano (2 ml) se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano)(84,91 µl, 0,170 mmol) a temperatura ambiente. Se observó la evolución de gas. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se agregaron bifenil-3-amina (28,74 mg, 0,170 mmol) en diclorometano (1 ml) y

trietilamina (59,172 µl, 0,424 mmol) al ácido activado. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 55,6 mg del compuesto del título como una película delgada (78%).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: A una solución de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (55,6 mg, 0,1102 mmol) en THF (2 ml) se agregó una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (220,4 µl, 0,2204 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. la mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (82,65 µl, 0,331 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 40,4 mg del compuesto del título como una capa delgada (75%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 68

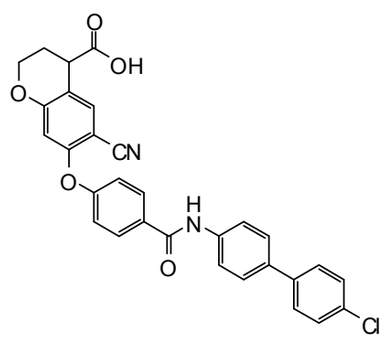
Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo bifenil-4-amina por bifenil-3-amina para proporcionar 41,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (88%). MS (apci) m/z = 489,3 (M-H).

Ejemplo 69

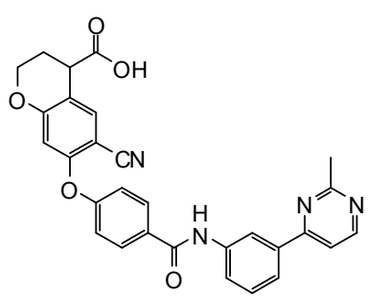
Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo 4'-clorofibenil-4-amina por bifenil-3-amina para proporcionar 40,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 522,8 (M-H).

Ejemplo 70

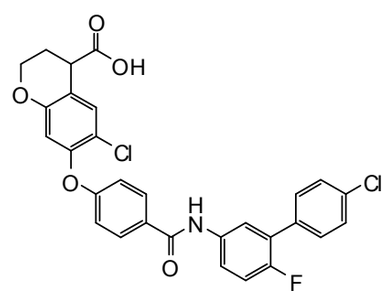
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 67, sustituyendo 3-(2-metilpirrimidin-4-il)anilina por bifenil-3-amina para proporcionar 51,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Ejemplo 71

Ácido 6-cloro-7-(4-(4'cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



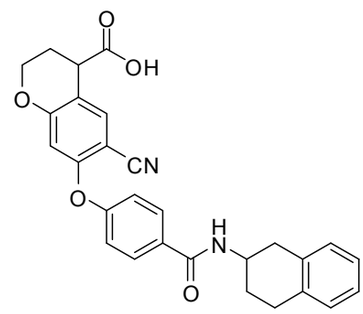
Paso A: Preparación de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (0,214 g, 0,569 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (2 ml) y se agregó una gota de DMF. A la mezcla se agregó cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (0,313 ml, 0,626 mmol). Se observó evolución de gas. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Una solución de 3-bromo-4-fluoroanilina (0,113 g, 0,597 mmol) y trietilamina (0,158 ml, 1,138 mmol) en diclorometano (1 ml) se agregó a la solución de cloruro de ácido. La mezcla se agitó durante 0,5 hora y la mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 0,2656 g del compuesto del título como un sólido blanco (85%).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato (54,8 mg, 0,0998 mmol), ácido 4-clorofenilborónico (20,299 mg, 0,129 mmol), Na_2CO_3 (31,75 mg, 0,299 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,769 mg, 0,0049 mmol), agua (0,1 ml) y tolueno (1 ml) en un frasco se purgó con Argón durante algunos minutos y se calentó durante 17 horas a 125°C. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) para proporcionar 42,4 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (71%).

Paso C: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorofenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de etilo (41,4 mg, 0,07133 mmol), una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (142,7 µl, 0,1427 mmol) y THF (1 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 1M HCl (214,0 µl, 0,2140 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 32,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (83%). MS (apci) m/z= 552,1 (M+H).

Ejemplo 72

Ácido 6-Ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



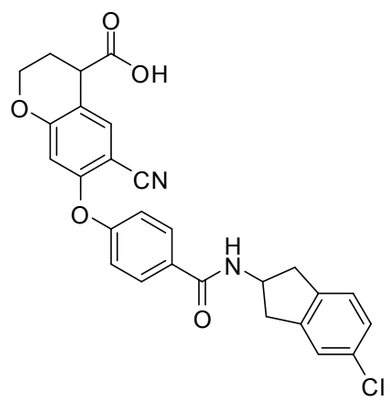
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (10 mg, 0,028 mmol) se diluyó con DCM (500 µl) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (0,017 ml, 0,034 mmol) y 1 gota de DMF. Después de agitar durante 30 minutos, se agregaron 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilamina (8,3 mg, 0,057 mmol) y DIEA (0,020 ml, 0,11 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se cargó directamente sobre un cartucho biotage 12i y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos al 100% de acetato de etilo para dar 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 73% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,021 mmol) se diluyó con THF (500 µl) y luego se agregó NaOH (0,12 ml, 0,12 mmol) y metanol (100 µl). Después

de agitar durante 1 hora, l reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (3,0 mg, 31% de rendimiento). MS (ESI) = 469,0 (M + H).

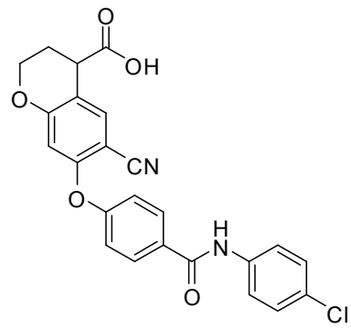
Ejemplo 73

Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 489,0 (M+H).

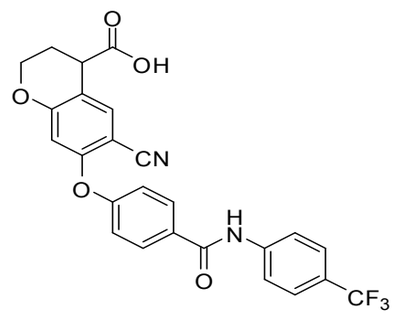
Ejemplo 74



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 4-cloroanilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 448,9 (M+H).

Ejemplo 75

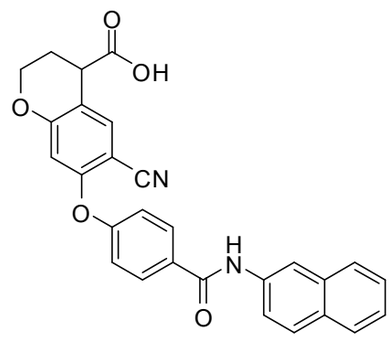
Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del ejemplo 72, sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 482,9 (M+H).

Ejemplo 76

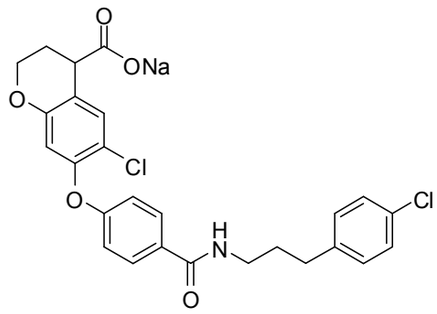
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo naftalen-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 464,9 (M+H).

Ejemplo 77

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-Cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (67 mg, 0,18 mmol) se diluyó con DCM (1 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (2M) (98 µl, 0,20 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se agregaron 3-(4-clorofenil)propan-1-amina (33 mg, 0,20 mmol) y DIEA (68 µl, 0,39 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 25 y

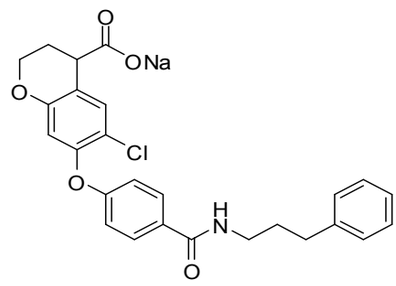
se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 76& de acetato de etilo/hexanos y dio 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmol, 85% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmol) se diluyó con THF (1 ml) y luego se agregó NaOH (757 µl, 0,76 mmol) y etanol (500 µl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_3$, se filtró y se concentró y dio ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol, 100% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmol) se diluyó con THF (500 µl) y luego se agregó NaOMe (304 µl, 0,15 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró bajo presión reducida y dio ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,100 mmol, 66% de rendimiento). MS (ESI) = 500,2 (M-Na-2H).

Ejemplo 78

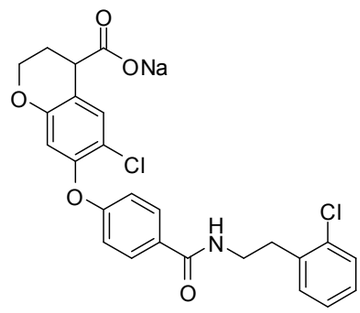
6-Cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-fenilpropan-1-amina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 455,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 79

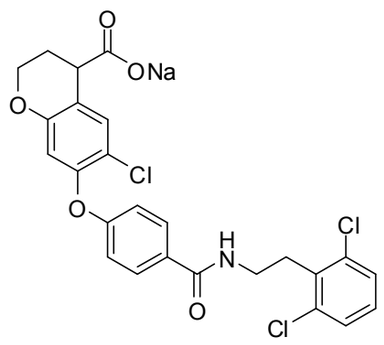
6-Cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-clorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 486,1 (M-Na-2H).

Ejemplo 80

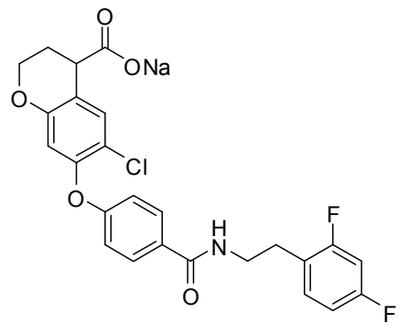
6-Cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,6-diclorofenil)etanamina por 4-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 520,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 81

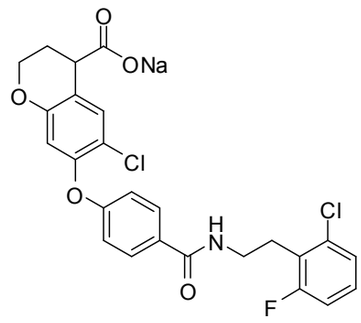
6-Cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,4-difluorofenil)etanamina por 3-(3-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 488,1 (M-Na-2H).

Ejemplo 82

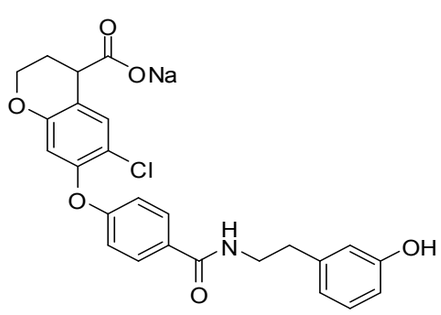
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-6-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,2 (M-Na-2H).

Ejemplo 83

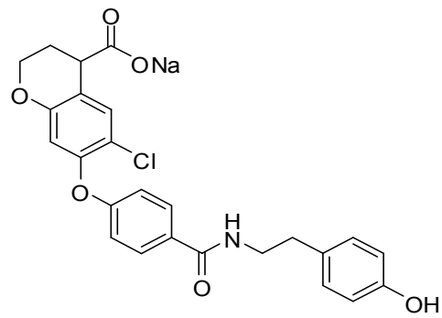
6-Cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 84

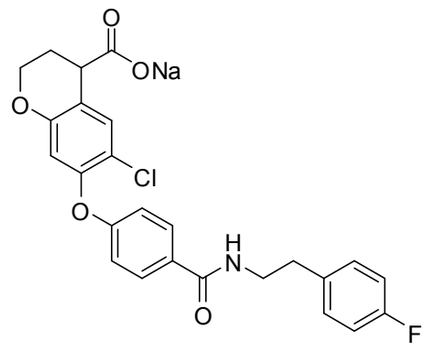
6-Cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 85

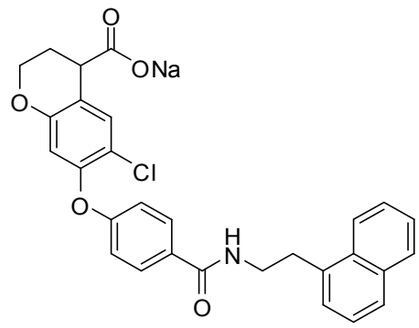
6-Cloro—7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) =473,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 86

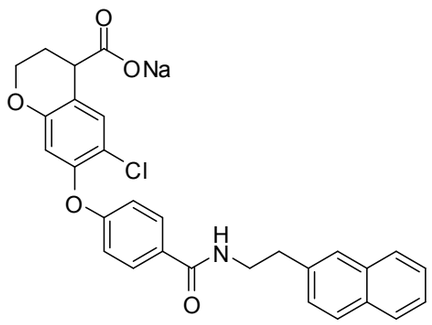
6-Cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-(naftalen-1-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 87

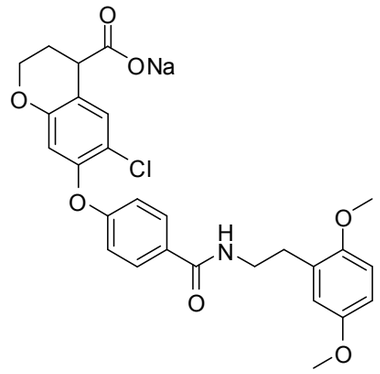
6-Cloro-7-(4-(2-naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método 77, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 88

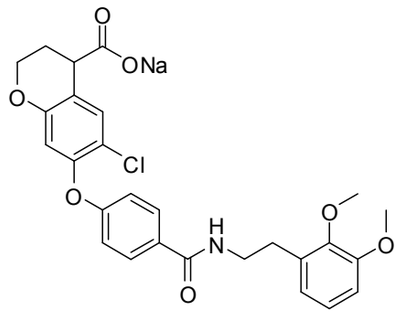
6-Cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,5-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 89

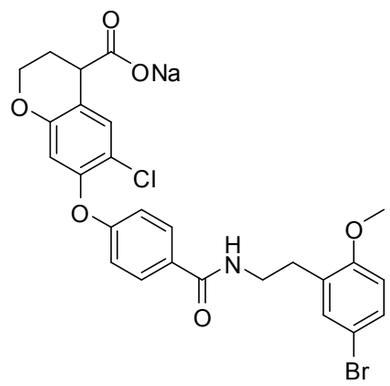
6-Cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejeplo 77, sustituyendo 2-(2,3-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na-2H).

Ejemplo 90

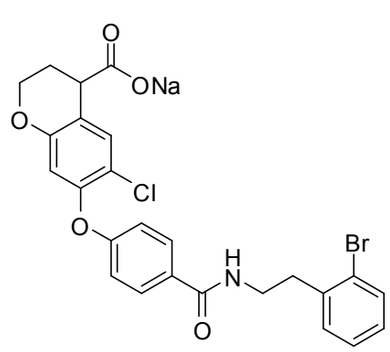
7-(4-(5-Bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(5-bromo-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 562,0 (M-Na-2H).

Ejemplo 91

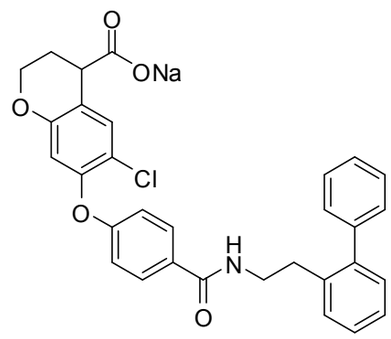
7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-bromofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil(propan-1-amina. MS (ESI) = 530,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 92

7-(4-(2-(Bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-bromofennetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(5-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (200 mg, 0,531 mmol) se diluyó con DCM (3 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en DCM (2M) (292 µl, 0,584 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 20 minutos, se agregaron 2-(2-bromofenil)etanamina (117 mg, 0,584 mmol) y DIEA (203 µl, 1,17 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se cargó directamente a un cartucho biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos y dio 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (268 mg, 0,480 mmol, 90,3% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 7-(4-(2-bromofennetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol, 79% de rendimiento), ácido fenilborónico (10 mg, 0,086 mmol), Na_2CO_3 (21 mg, 0,20 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (7,7 mg, 0,0066 mmol) se combinaron en un frasco, se diluyeron con dioxano (800

µl), se purgaron con argón, se sellaron y se calentaron a 110°C y se agitaron durante 12 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó directamente en un cartucho biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos a 70% de acetato de etilo/hexanos y dio 7-(4-(2-bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol, 79% de rendimiento).

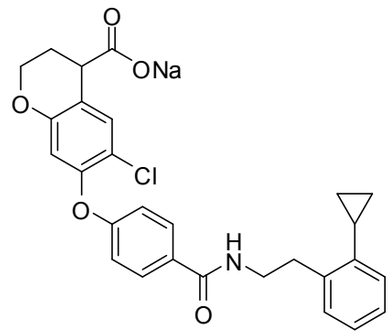
Paso C: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmol) se diluyó con THF (1 ml) y luego se agregó NaOH (261 µl, 0,26 mmol) y etanol (500 µl). Después agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y 2N HCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol, 94% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-7-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmol) se diluyó con THF (500 µl, 0,049 mmol). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró y se colocó bajo alto vacío durante 12 horas y dio 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (15 mg, 0,028 mmol, 58%

de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) = 528,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 93

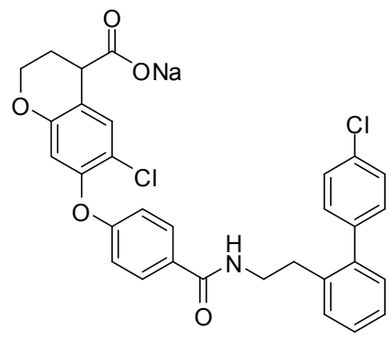
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido ciclopropilborónico. MS (ESI) =492,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 94

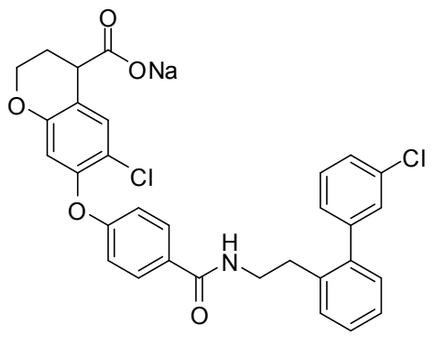
6-Cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 95

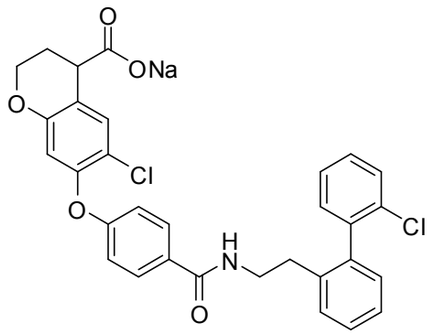
6-Cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 3-clorofenilborónico en el Paso B. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 96

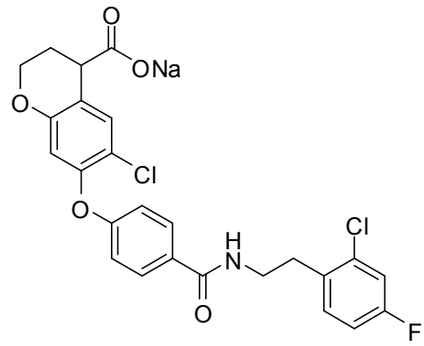
6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en el Paso B con ácido 2-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 93

6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

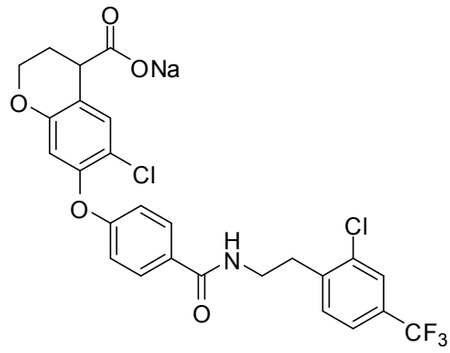


Paso A: Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina: 2-(2-Cloro-4-fluorofenil)acetamida (400 mg, 2,13 mmol) se diluyó con THF (2 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (4264 µl, 4,26 mmol) gota a gota y la reacción se refluyó durante 3 horas. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 160 µl de agua, 160 µl de 15% de NaOH, y 530 µl de agua. Después de agitar durante 30 minutos la reacción se filtró y se concentró. El material se purificó usando una columna biotage 25 eluyendo con 2% de NH_4OH / 10% de metanol / DCM y dio 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina (60 mg, 0,346 mmol, 16,2% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 98

6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído: 2-Cloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,43 mmol) se diluyó con tolueno (3 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a -78°C. Se agregó DIBAL-H (4865 µl, 4,86 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 1 hora. La reaccción se calentó a 0°C y se agregó ácido acético (2 ml) y luego 10 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con sal de Rochelle, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho de biotage 25 corriendo un gradiente, 100% de hexanos a 20% de DCM/hexanos y dio 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmol, 78,8% de rendimiento) como un aceite transparente.

Paso B: Preparación de (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: 2-Cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmol) se diluyó con nitrometano (727 µl, 13,4 mmol) y luego se agregó clorhidrato de metileno (77,7 mg, 1,15 mmol) y sulfato de sodio (94,4 mg, 1,15 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho

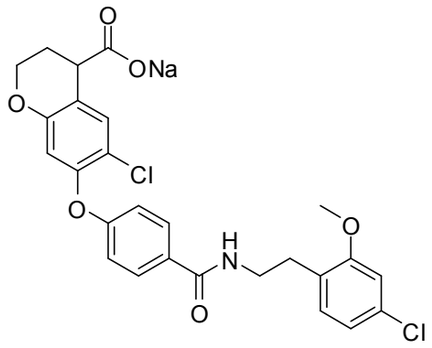
biotage 25 y eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 50% de acetato de etilo/hexanos y dio (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmol, 33,2% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: (E)-2-Cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmol) se diluyó con THF (1 ml), se colocó bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (2544 µl, 2,54 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 5 horas calentando a temperatura ambiente. la reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 100 µl de 15% de NaOH y 300 µl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se agregaron acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró y dio 2-(2-loro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (60 mg, 0,268 mmol, 41,1% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 554,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 99

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparaciónde 4-Cloro-2-metoxibenzaldehído: 4-Cloro-2-fluorobenzaldehído (300 mg, 1,89 mmol) se diluyó con NaOMe (3784 µl, 1,89 mmol) (solución en metanol), se calentó a 50°C y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró a la mitad y se cargó directamente en un cartucho biotage 25 eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos y dio 4-cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmol, 77,5% de rendimiento).

Paso B: Preparación de (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: 4-Cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmol) se diluyó con nitrometano (556 µl, 10,3 mmol) y luego se agregó clorhidrato de metilamina (59,4 mg, 0,879 mmol) y acetato de sodio (72,1 mg, 0,879 mmol). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos y dio (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15 mmol, 78,3% de rendimiento).

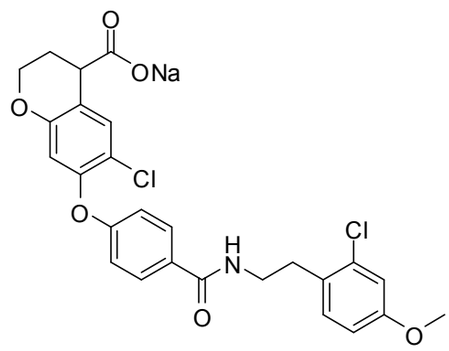
Paso C: Preparación de 2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etanamina: (E)-4-Cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15

mmol) se diluyó con THF (1 ml) colocado bajo nitrógeno y se enfrió a 0°C. Se agregó LAH (4588 µl, 4,59 mmol) gota a gota y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0°C y se enfrió con 174 µl de agua, 174 µl de 15% de NaOH y 522 µl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se agregaron acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de la reacción se filtró y se concentró y dio 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (160 mg, 0,862 mmol, 75% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 100

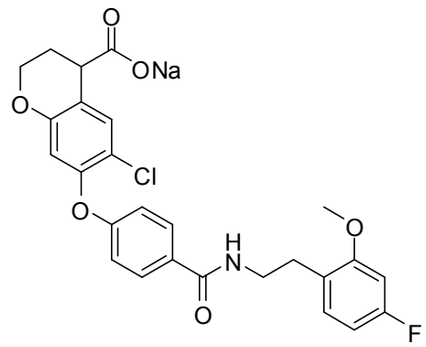
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2-cloro-4-fluorobenzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 101

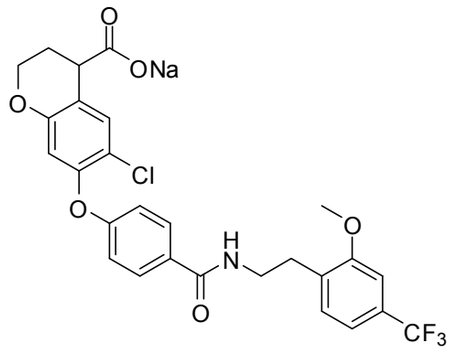
6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2,4-difluorobenzaldehído por 2-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 500,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 102

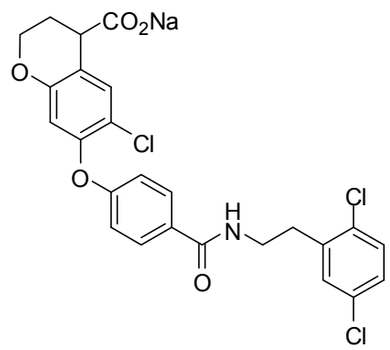
6-Cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 99, sustituyendo 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en el Paso A. MS (ESI) = 550,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 103

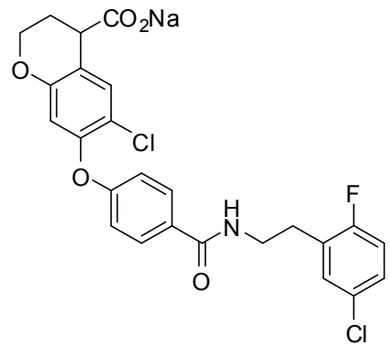
6-Cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 2,5-diclorofenetil amina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na).

Ejemplo 104

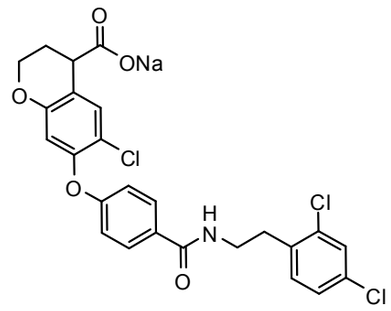
6-Cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2-fluorofenetil amina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 502 (M+2H-Na).

Ejemplo 105

6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico se disolvió en 700 mL de diclorometano que contiene 8 gotas de DMF y se enfrió a 5°C. Se agregó cloruro de oxalilo (31 ml, 355 mmol) como una solución en 10 ml de diclorometano gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de la reacción entre 8°C y 11°C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la solución se enfrió a 0°C y se agregó 2,4-diclorofenetil amina (55 ml, 365 mmol) como una solución en 20 ml de diclorometano gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. A la suspensión de color crema, espesa resultante se agregó diisopropil etil amina (170 ml, 402 mmol) gota a gota durante 20 minutos manteniendo la temperatura de la reacción debajo de 10°C. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con 2 L de diclorometano y se lavó consecutivamente con tres porciones de 500 ml de 1N HCl, dos porciones de 500 ml de agua y dos porciones de 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 178 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo

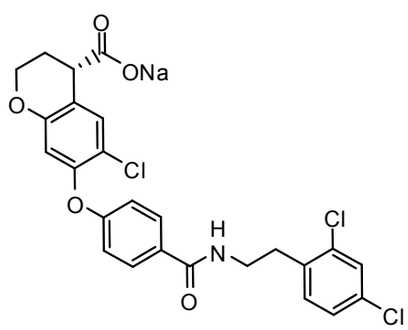
crudo. El material crudo se suspendió en acetato de etilo caliente, se enfrió a temperatura ambiente y los sólidos se recogieron lavando con 20% de acetato de etilo en hexanos. Los sólidos blancos se secaron bajo vacío y dieron 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (145 g, 80% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) □ 7,68(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

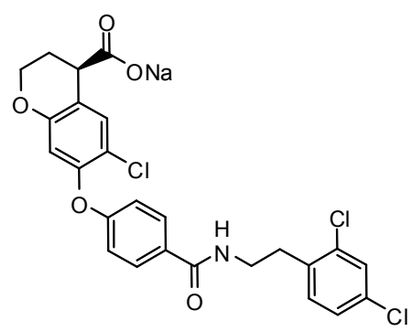
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (220 g, 401 mmol) se disolvió en 1,8 l de una mezcla 2:1 de THF:EtOH. A la solución se agregó 4N NaOH (150 ml, 600 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a un residuo sólido, se diluyó con 1 L de agua y se agregó 1 N HCl (700 ml, 700 mmol). Los sólidos blancos resultantes se recogieron mediante filtración, lavando con 2 L de agua. Los sólidos blancos se secaron bajo alto vacío y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofeentilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (207 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M-H).

Paso C: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (4,50 g, 8,64 mmol) se disolvió en 25 ml de MeOH y se enfrió a 0°C. Luego se agregó una solución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (17,3 ml, 8,64 mmol) y se eliminó el baño de enfriamiento. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la solución se concentró a un residuo. El residuo se mezcló con 50 ml de hexanos y se agitó durante 1 hora. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron bajo alto vacío y proporcinaron el compuesto del título. El tratamiento con hexanos se repitió y el polvo blanco resultante se secó bajo alto vacío a 65°C y dio 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (4,7 g, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518 (M+2H-Na).

Ejemplo 106

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de sal de sodio





Paso A: Preparación de enantiómeros del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico:

Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (Ejemplo 105; 200 g) se disolvió en etanol (21 mg/ml). El material se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna de CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con 35% de etanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 ml y una velocidad de flujo de 140 ml/minuto. La recolección de fracciones que contienen pico 2 y la remoción de los elementos volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (100 g, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M+H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -14° (c = 1,00, MeOH).

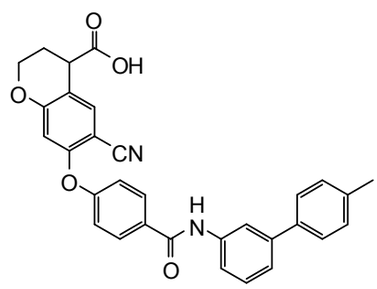
Paso B: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato: Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (pico 2, 32,4 g, 53,9 mmol) se disolvió en 300 ml de MeOH, se enfrió a 0°C y se agregó metóxido de sodio (0,50 M en MeOH (116 ml, 58 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró a un residuo sólido. El residuo se agitó con 800 ml de hexanos durante 20 minutos y los sólidos se recogieron mediante filtración, lavando con exceso de hexanos. El sólido blanco se secó bajo alto vacío a una temperatura de 60°C a 65°C durante 3 horas y dio la

sal de sodio del pico 2, Enantiómero 2 del 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato (31,4 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na).

Usando la separación quiral descrita en el Paso A, se aisló el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee)>98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico). La sal de sodio del Enantiómero 1 luego se preparó como se describió en el Paso B. MS (apci, neg) m/z 520 (M-H). Se halló que la sal de sodio del Enantiómero 1 es menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se la ensaya en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 107

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-il)carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



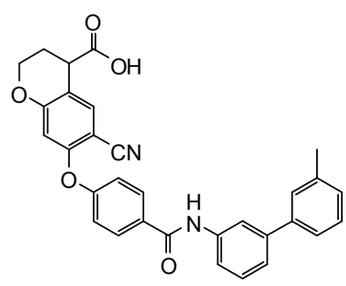
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: En un frasco se colocaron 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,1010 mmol), ácido p-tolilborónico

(17,855 mg, 0,1313 mmol), Na_2CO_3 (32,121 mg, 0,3030 mmol), tolueno (1 ml), y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante algunos minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,005 mmol) y se selló el frasco. La mezcla se agitó a 100°C durante 24 horas. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en gradiente de hexanos) y proporcionó 33,1 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (63%).

Paso B: Preparación de Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 7-(4-(4'-metilbifenil)-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (33 mg, 0,063 mmol), una solución 1M de $LiOH-H_2O$ (127,3 µl, 0,127 mmol) y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 4M HCl dioxano (47,73 µl, 0,190 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) y proporcionó 29,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (93%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 108

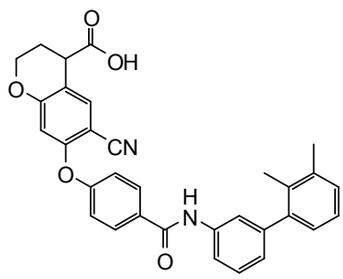
Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 107, sustituyendo ácido m-tolilborónico por ácido p-tolilborónico para proporcionar 26,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 109

Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



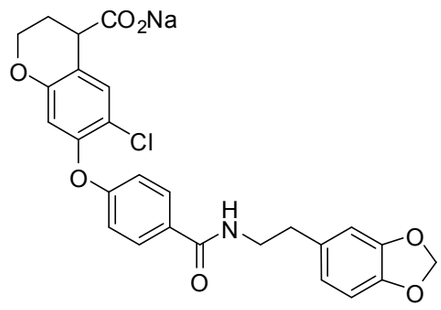
Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: En un frasco se colocaron 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,101 mmol), ácido 2,3-dimetilfenilborónico (19,70 mg, 0,131 mmol), Na_2CO_3 (32,12 mg, 0,303 mmol), tolueno (1 ml) y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con Argón durante algunos minutos. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,0050 mmol) y el frasco se selló. La mezcla se agitó durante 17 horas a 100°C. La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (EtOAc en un gradiente de hexanos) y proporcionó 34,4 mg del compuesto del título como una película delgada (64%).

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

Una mezcla de 7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (34,4 mg, 0,0645 mmol), una solución 1M de LiOH-H_2O (129,7 µl, 0,129 mmol) y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió con 1M HCl (193,8 µl, 0,194 mmol). La mezcla cruda se purificó sobre gel de sílice (MeOH en diclorometano con 1% de gradiente de ácido acético) para proporcionar 25,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (75%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 110

7-(4-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: 2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina (32,9 mg, 0,199 mmol) en DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1327 µl, 0,133 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se

eluyó con un gradiente (20% a 80%) de acetato de etilo-hexanos y proporcionó el compuesto del título (65 mg, 0,124 mmol, 93,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

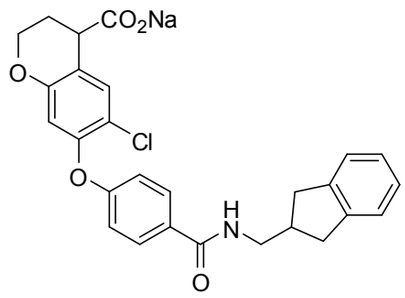
Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: 7-(4-(2-Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (65 mg, 0,124 mmol) se disolvió en 2:1 tetrahidrofurano-etanol y se trató con 1,0 molar hidróxido de sodio (496 µl, 0,496 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, l reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (521 µl, 0,521 mmol) y se repartió entre solución acuosa de cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (61 mg, 0,123 mmol, 99,2% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmol), 0,1 molar en 4:1 tetrahidrofurano-metanol, se trató con metanolato de sodio (242 µl, 0,12 mmol) a temperatura ambiente. Después de 15 horas, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido luego se recogió

en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-6-carboxilato de sodio (63 mg, 0,12 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 111

6-Cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



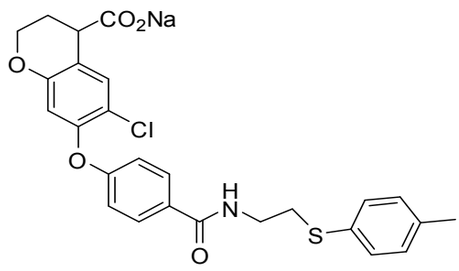
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmol), suspendido en 1,3 ml de diclorometano, se trató consecutivamente con clorhidrato de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina (26,8 mg, 0,146 mmol), N-etil-N-isopropan-2-amina (32,4 µl, 0,186 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,43 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (20% a 80%) de acetato de etilo-hexanos y proporcionó el compuesto del

título (67 mg, 0,132 mmol, 99,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

Pasos B y C: Preparados de acuerdo con el Ejemplo 110, Pasos B y C para proporcionar 63 mg (100%) del compuesto del título como un sólido. MS (apci) m/z = 478,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 112

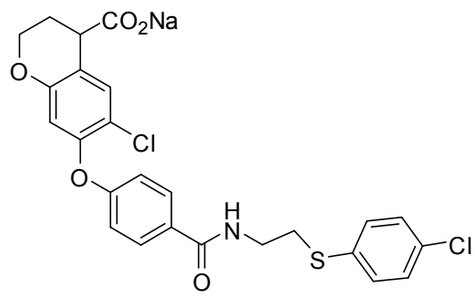
6-Cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en el Paso A con 2-(p-toliltio)etanamina para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,14 mmol, 99% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z =497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 113

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenetiltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



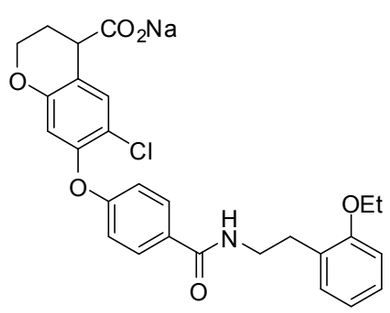
Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 111, Paso A, reemplazando clorhidrato de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina con clorhidrato de 2-(4-clorofeniltio)etanamina para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 65% de rendimiento) como un sólido.

Pasos B y C: Siguieron el procedimiento del Ejemplo 110, Pasos B y C para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 114

6-Cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

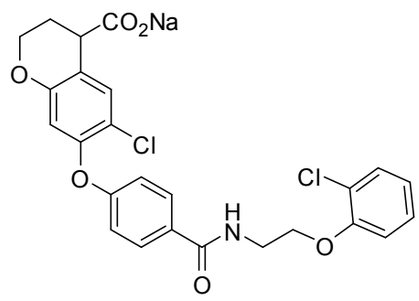


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en el Paso A con 2-(2-

etoxifenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 115

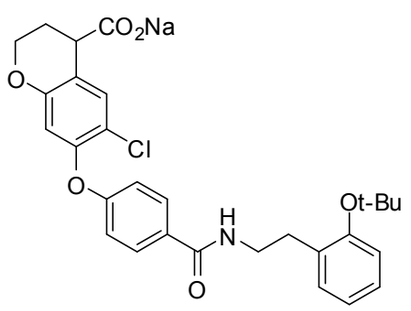
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en el Paso A con 2-(2-clorofenoxi)etilamina para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 501,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 116

7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-terc-Butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: 2-terc-Butoxibenzaldehído (550 mg, 3,09

mmol) se trató con nitrometano (1167 µl, 21,6 mmol) a temperatura ambiente en un matraz. Se agregaron clorhidrato de metilamina sólido (133 mg, 1,98 mmol) y acetato de sodio (162 mg, 1,98 mmol) y la mezcla de la reacción incolora se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después 30 minutos, la mezcla de la reacción comenzó a tornarse amarilla. Después de 16 horas, la reacción era muy amarilla y se formó un precipitado. Se agregaron agua (20 ml) diclorometano (40 ml) y las capas se partieron. La capa de diclorometano se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (705 mg, 3,19 mmol, 103% de rendimiento) como un aceite amarillo.

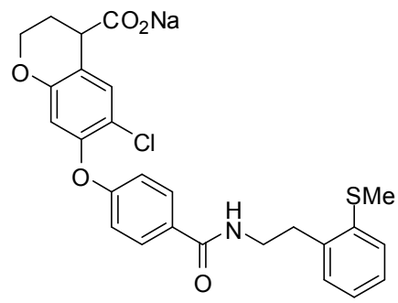
Paso B: Preparación de 2-(2-terc-butoxifenil)etanamina: 1-terc-Butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (685 mg, 3,10 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de argón (globo). Se agregó hidruro de litio y aluminio (1M en THF) (12384 µl, 12,4 mmol, equivalente a 470 mg) gota a gota durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se enfrió con 0,470 ml de agua a 0°C, luego con 0,470 ml de 1N NaOH acuoso a 0°C. Después de 15 minutos, se agregaron 1,45 ml adicionales de agua y la mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó rápidamente durante 1 hora, después de lo cual se agregaron acetato de etilo (20 ml) y potasio. La mezcla de la reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró en vacío y dio el compuesto del

título (575 mg, 2,97 mmol, 96,1% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Pasos C-E: Se siguieron los procedimientos de los Pasos A-C del Ejemplo 110, para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 523,7 (M+2H-Na).

Ejemplo 117

6-Cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 116, reemplazando el 2-tert-butoxibenzaldehído con 2-(metiltio)benzaldehído. La reacción cruda se purificó sobre gel de sílice (elución con un gradiente del 5%-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (319 mg, 48% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina: Preparada de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 116, reemplazando 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno con (E)-

metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para dar el compuesto del título (278 mg, 102% de rendimiento) como un aceite.

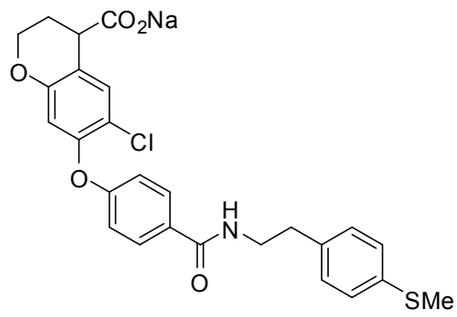
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 83%) como un sólido.

Paso D: Preparación de Ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 100%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 118

6-Cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de metil(4-(2-nitrovinil)fenil)slfano: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 116, reeemplazando 2-terc-butilbenzaldehído con 4-(metiltio)benzaldehído y el producto crudo se cristalizó desde metanol para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 12% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de 2-(4-(metiltio)fenil)etanamina: Preparada de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 116, reemplazando 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno con meti(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para dar el compuesto del título (64 mg, 98% de rendimiento) como un aceite.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado de acuerdo con el Paso A del Ejemplo 110, reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 2-(4-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 56%) como un sólido.

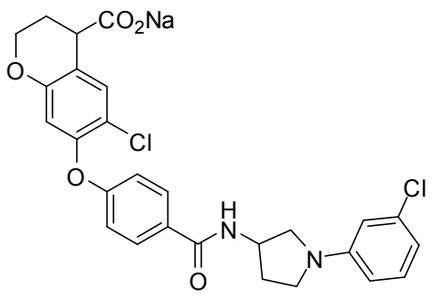
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110, para

proporcionar el compuesto del título (59 mg, 100%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110, para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 119

6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: 3-N-Boc-amino pirrolidina (120 mg, 0,644 mmol), carbonato de cesio (252 mg, 0,773 mmol) y 3-bromoclorobenceno (75,7 µl, 0,644 mmol) se suspendieron en tolueno seco. Se hizo burbujear argón a través de la suspensión durante 2 minutos y luego se agregaron tris(dibencilidenacetona)paladio (35,4 mg, 0,0387 mmol) y rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (60,4 mg, 0,0966 mmol). El frasco de la reacción se tapó y se calentó a 110°C con agitación rápida. Después de 15 horas, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se aplicó directamente a una

columna de gel de sílice. La elución fue un gradiente de 5%-70% de acetato de etilo-hexanos que proporcionó el compuesto del título (120 mg, 0,404 mmol, 62,8% de rendimiento) como un aceite.

Paso B: Preparación de diclorhidrato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina: 1-(3-Clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,404 mmol) en diclorometano (0,5 ml) se trató con 4 molar cloruro de hidrógeno en dioxano (1011 µl, 4,04 mmol) a temperatura ambiente en un matraz abierto con agitación rápida. Después de 4 horas, la reacción se concentró en vacío y proporcionó la sal de di-clorhidrato del compuesto del título como un sólido crudo (122 mg, >100%).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Diclorhirato de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina crudo (53,7 mg, 0,199 mmol) en dilorometano se trató consecutivamente con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78,6 µl, 0,451 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmol), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice. La elución con un gradiente de 20%-70% de acetato de etilo-

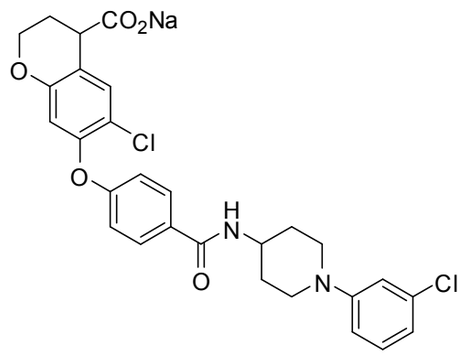
hexanos dio el compuesto del título (70 mg, 0,126 mmol, 95,0% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Paso B del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 99%) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado de acuerdo con el Paso C del Ejemplo 110 para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 97%) como un sólido. MS (apci) m/z = 526,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 120

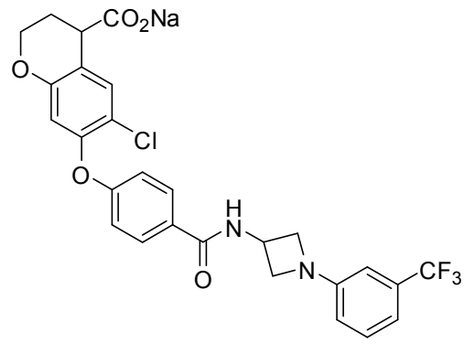
6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con 4-(N-Boc-amino)-piperidina para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 121

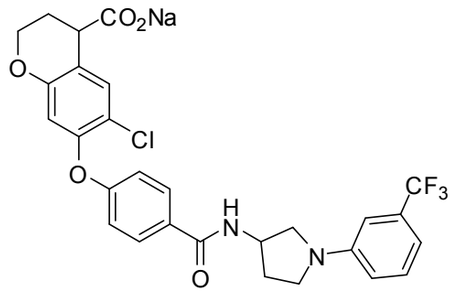
6-Cloro-7-(4-(1-(3-tifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con ácido azetidin-3-il-carbámico para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 96%) como un sólido. MS (apci) m/z = 547,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 122

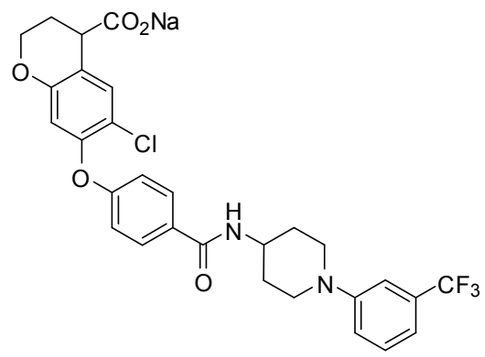
6-Cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-bromoclorobenceno en el Paso A con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 560,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 123

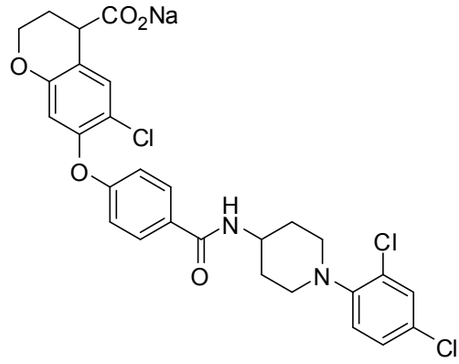
6-Cloro-7-(4-(1-3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con 4-(N-Boc-amino)-piperidina y reemplazando 3-bromoclorobenceno con 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 98%) como un sólido. MS (apci) m/z = 575,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 124

6-Cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

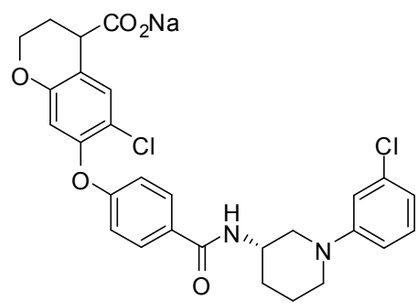


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina con 4-(N-BOC-amino)-piperidina y reemplazando 3-bromoclorobenceno con 1-bromo-2,4-

diclorobenceno en el Paso A para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 574,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 125

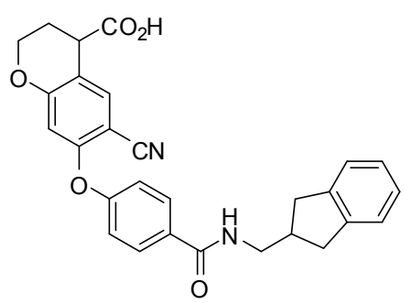
6-Cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 119, reemplazando 3-N-Boc-amino pirrolidina en el Paso A con (S)-terc-butil piperidin-3-ilcarbamato para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 126

Ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilico



Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo:

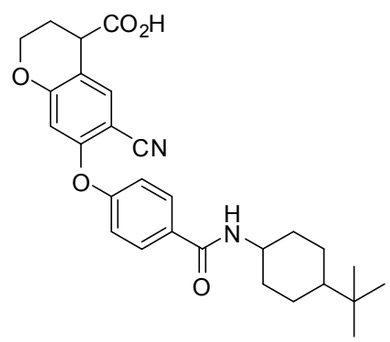
Preparado de acuerdo con el Ejemplo 111, Paso A reeemplazando ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico con ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 99% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso B para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 85%) como un sólido. MS (apci) m/z = 469,1 (M+H).

Ejemplo 127

Ácido 7-(4-(4-terc-butilcilcohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



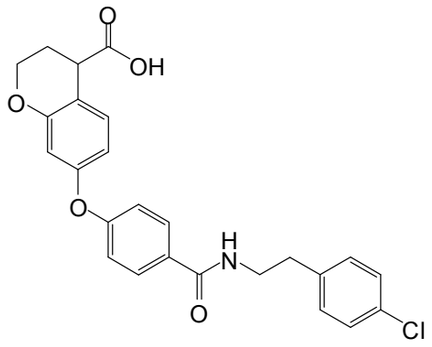
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocromn-4-carboxilato de metilo: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso A donde el ácido carboxílico reactivo que reemplaza ácido 4-(6-cloro-6-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico con ácido 4-(6-ciano-4-((metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y reemplazando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina con 4-

terc-butilciclohexilamina para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 97% de rendimiento) como un sólido.

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman—4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 110, Paso B para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 91%) como un sólido. MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ejemplo 128

Ácido 7-(4-(4-Clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona: 7-Hidroxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (4,47 g, 27,2 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (40 ml) y luego se agregó K_2CO_3 (5,64 g, 40,8 mmol) y MeI (2,55 ml, 40,8 mmol). La reacción se calentó a 70°C durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó en un cartucho Biotage 40M corriendo un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% para dar el compuesto del título (3,5 g, 72,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 7-metoxi-4-(trifluorometilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato: A una suspensión

espesa de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,04 g, 5,84 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se agregó yoduro de zinc(II) (0,0932 g, 0,292 mmol) y luego se agregó gota a gota (trimetilsilil)formamida (2,35 ml, 17,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron y dieron el compuesto del título (1,62 g, 100% de rendimiento) que se usó directamente en el paso siguiente sin purificación adicional.

Paso C: Preparación del ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carbonitrilo (1,62 g, 5,84 mmol) en ácido acético (15 ml) y HCl (15 ml) se agregó $SnCl_2$ dihidratado (5,27 g, 23,4 mmol). La reacción se calentó a 130°C durante 1 día. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente del 0,5% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético a 10% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 78,1% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Al ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-

cromeno-4-carboxílico (0,71 g, 3,41 mmol) se agregó HBr (0,276 g, 3,41 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se calentó sobre un sacamuestras de gel de sílice. El producto se eluyó usando un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético a 10% de ácido acético/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético. El producto aislado se disolvió en MeOH (5 ml) y se agregó ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y la reacción se calentó a 75°C. Después de 2 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente del 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 a 10% de MeOH/CH_2Cl_2 para proporcionar el compuesto del título (0,312 g, 43,9% de rendimiento).

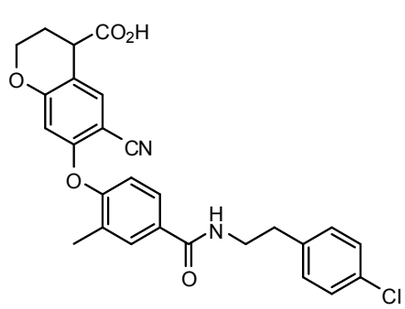
Paso E: <u>Preparación del 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo:</u> 7-Hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,360 mmol), N-(4-clorofenetil)-4-yodobenzamida (0,126 g, 0,327 mmol), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodieno (0,00603 g, 0,0327 mmol), CuCl (0,0162 g, 0,164 mmol) y Cs_2CO_3 (0,213 g, 0,655 mmol) se agitaron juntos en N-metilpirrolidona (2 ml) a 120°C durante 3 horas. La reacción se enfrió y se cargó en un sacamuestras de gel de sílice. El producto se eluyó

usando un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento).

Paso F: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml) y se trató con 1N NaOH (3 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con 2N HCl (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético a 7,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 452,1 (M + 1).

Ejemplo 129

Ácido 7-(4-(4-clorofeneticarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 7-fluoro—4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: 7-Fluoro-2,3-dihidrocromen-4-ona (470 mg,

2,829 mmol) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmol) se diluyó con cianuro de dimetilsililo (1,413 ml, 11,32 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: 7-Fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carboxílico (750 mg, 2,83 mmol) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmol) se diluyeron con ácido acético glacial (3 ml) y HCl concentrado (3 ml). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130°C y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró y dio el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmol) se diluyó con (THF) 2 ml, metanol (2 ml) y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55°C y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se

filtró y se concentró y dio el compuesto del título (366 mg, 98,7% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: 7-Fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmol) se diluyó con DMF (5 ml) y luego se agregó N-bromosuccinimida (312 mg, 1,76 mmol). La reacción se calentó a 50°C y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente de 5% de acetato de etilo/hexano a 50% y dio el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-ciano-7-fluorocroman-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxilato de metilo: 6-Bromo-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmol) se diluyó con N-metilpirrolidona (5 ml) y luego se agregó Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmol). Se hizo burbujear la reacción con argón durante 20 minutos, luego se calentó a 160°C bajo burbujeo de argón ligero durante 6 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se cargó directamente en una columna Biotage 25 con 5% de acetato de etilo/hexanos a 100% de acetato de etilo y dio el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

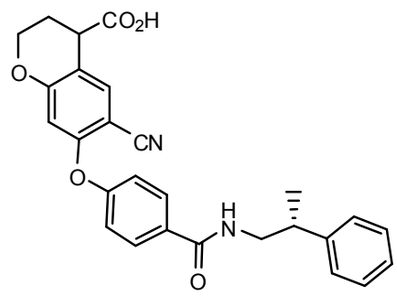
Paso F: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)-3-metilbenzoico: Una mezcla de K_2CO_3 (0,026 g, 0,19 mmol), 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,040 g, 0,17 mmol) y 4-hidroxi-3-metilbenceno de terc-butilo (0,039 g, 0,19 mmol) en 0,5 ml de NMP se calentó bajo argón a 120°C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se vertió en 10% HCl acuoso, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se purificaron sobre gel de sílice. La elución con 25% de acetato de etilo-hexanos proporcionó un material que aún contenía impurezas. La mezcla se desprotegió con 1:1 ácido trifluoroacético-diclorometano y proporcionó el compuesto del título (13 mg, aún impuro) que se usó directamente en el paso siguiente.

Paso G: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)-3-metilbenzoico (0,013 g, 0,03539 mmol) en 1 ml de DMF seca se trató con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,01233 ml, 0,07878 mmol), HBTU (0,01610 g, 0,04247 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,009843 ml, 0,07078 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se vertió en 10% de HCl acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró y proporcionó el material crudo como una película amarilla. La purificación del material crudo sobre gel de sílice, eluyendo con 1% MeOH/DCM, proporcionó el compuesto del título (6 mg, 34%).

Paso H: Preparación de ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (0,0063 g, 0,0125 mmol) se recogió en 0,5 ml de THF y se trató con 1,0 molar LiOH acuoso (0,0250 ml, 0,0250 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró en vacío. La purificación del material crudo mediante cromatografía de capa delgada preparativa usando 5% de MeOH/DCM con 15% de HOAc como la fase móvil proporcionó el compuesto del título (2 mg, 38%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 130

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxicroman-4-carboxílico



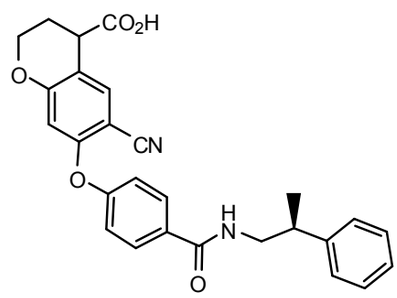
Paso A: 6-Ciano 7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,030 g, 0,0849 mmol) en 2 ml de diclorometano seco se trató con cloruro de oxalilo (0,0296 ml, 0,340 mmol) y luego 1 gota de DMF a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la solución se concentró bajo vacío y el residuo se

resuspendió en 2 ml de DCM y se trató con (R)-2-fenilpropan-1-amina (0,0182 ml, 0,127 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0,00104 g, 0,00849 mmol) y piridina (0,0137 ml, 0,170 mmol). Después de 12 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con 10% de HCl acuoso. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 30%-50% de acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título (39 mg, 98%) como un sólido.

Paso B: Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 128, Paso H para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 27%) como un aceite. MS (ESI) m/z= 457,1 (M+H).

Ejemplo 131

Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

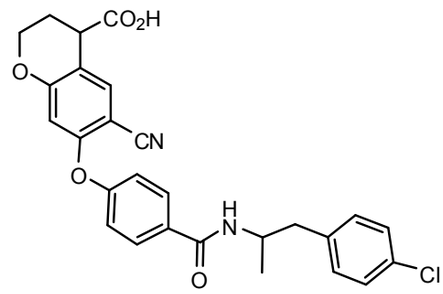


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, Paso A reemplzando (R)-2-fenilpropan-1-amina con (S)-2-fenilpropan-1-amina para

proporcionar el compuesto del título (12 mg, 35%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 132

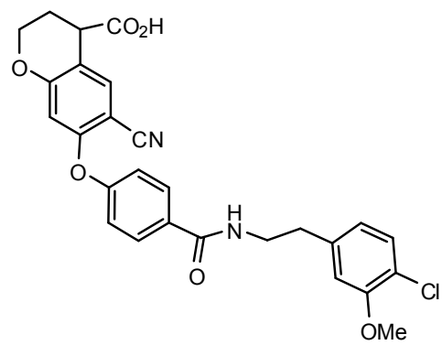
Ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, paso A, reemplazando (R)-2-fenilpropan-1-amina con clorhidrato de 1-(4-clorofenil)propan-2-amina para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 29%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 491,0 (M+H).

Ejemplo 133

Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

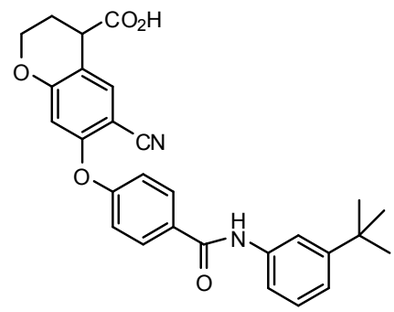


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 130, Paso A, reemplazando (R)-2-fenilpropan-1-amina con 2-(4-cloro-3-

metoxifenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 50%). MS (ESI) m/z = 507,0 (M+H).

Ejemplo 134

Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



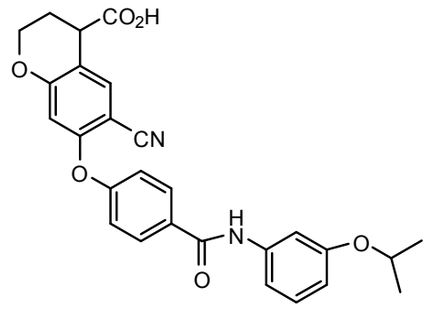
Paso A: 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (90 mg, 0,255 mmol), 3-terc-butilanilina (38 mg, 0,255 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (43 mg, 0,280 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (25 mg, 0,255 mmol) se combinaron en un matraz de base circular y se recogieron en 5 ml de DMF seca. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y luego se vertió en 10% de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 2%-5% de metanol-diclorometano proporcionó el compuesto del título (100 mg, 81%).

Paso B: Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el

Ejemplo 129, Paso H para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 47%) como un sólido. MS (apci) m/z = 468,8 (M-H).

Ejemplo 135

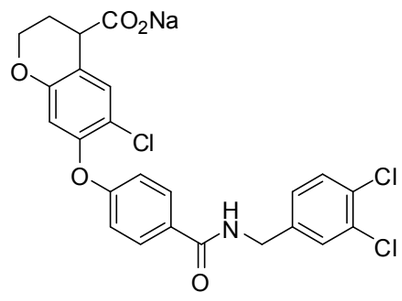
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 134, Paso A reemplazando 3-terc-butilanilina con 3-isopropoxianilina para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 56%) como un sólido. MS (apci) m/z = 473,1 (M+H).

Ejemplo 136

6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,5 mg, 0,137 mmol), en 1:1 DMF:DCM (0,1

M) se trató consecutivamente con 3,4-diclorobencilamina (26,5 mg, 0,150 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,4 mg, 0,164 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,58 mg, 0,0410 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, 0,129 mmol, 94,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

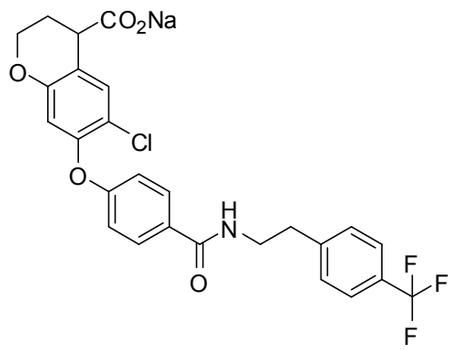
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (69,0 mg, 0,129 mmol) y reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (516 µl, 0,516 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (542 µl, 0,542 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo vacío alto para proporcionar el compuesto del título (49,4 mg, 0,0975 mmo, 75,6% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (49,4 mg, 0,0975 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con

metanolato de sodio (195 µl, 0,0975 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (51,5 mg, 0,0974 mmol, 99,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z= 507,6 (M+2H-Na).

Ejemplo 137

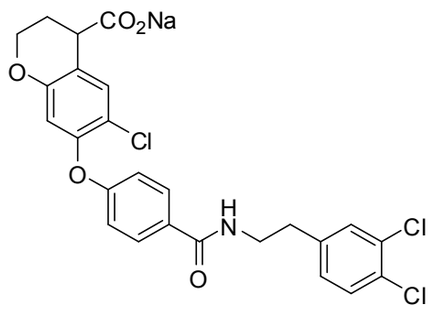
6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (45,0 mg, 0,0830 mmol, 94,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 518,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 138

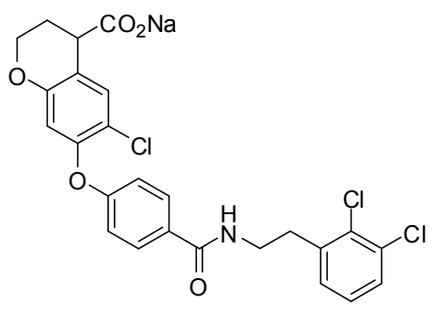
6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-diclorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)crman-4-carboxilato de sodio (81,1 mg, 0,149 mmol, 99,6% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 139

6-Cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

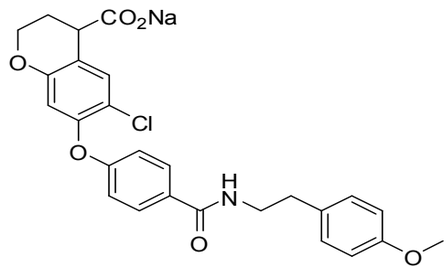


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,3-diclorofenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

(43,0 mg, 0,0792 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 140

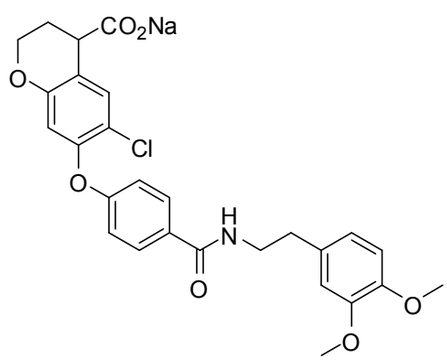
6-Cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 4-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,0972 mmol, 99,3% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 141

6-Cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

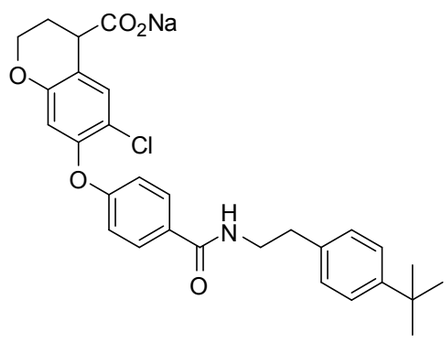


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-dimetoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para

proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifeenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (52,0 mg, 0,0974 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 142

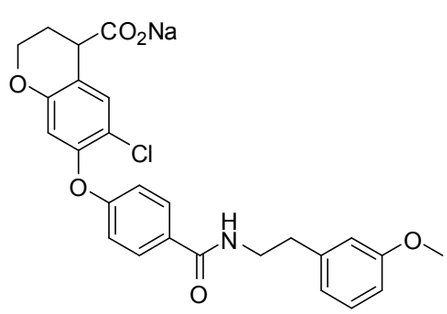
7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(4-terc-butilfenil)etilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (36,0 mg, 0,0679 mmol, 97,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 508,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 143

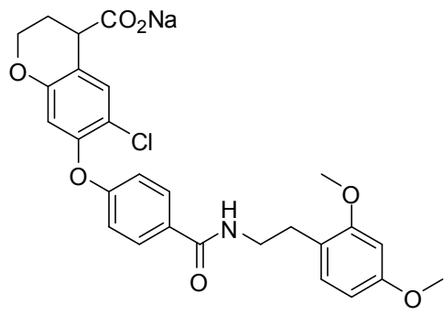
6-Cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (54,0 mg, 0,107 mmol, 98,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 481,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 144

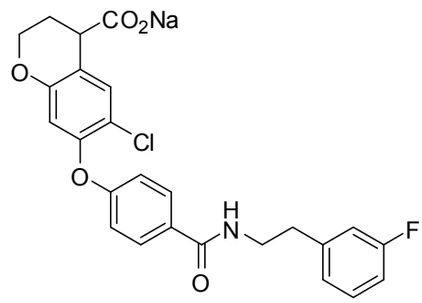
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (34,0 mg, 0,0637 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 145

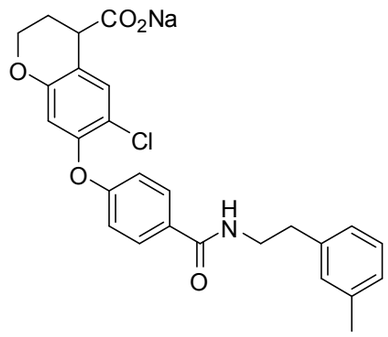
6-Cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-fluorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,7 mg, 0,0996 mmol, 98,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 146

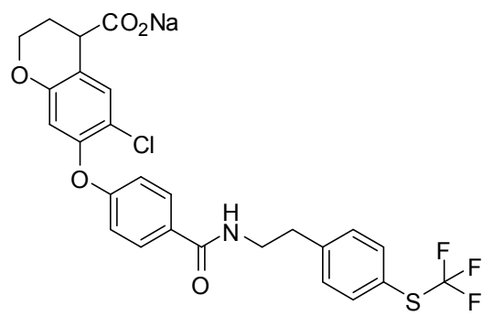
6-Cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metilfenetilamina por 3,4-diclorobencilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,100 mmol, 99,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 147

6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina: 4-(Trifluorometiltio)fenilacetonitrilo (183,4 mg, 0,844 mmol), 0,3 molar en THF, se calentó a reflujo y luego se trató con un complejo de borano-sulfuro de metilo (88,09 µl, 0,929 mmol). Después de 1 hora a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató con 5,0 molar ácido clorhídrico (607,9 µl, 3,040 mmol). La mezcla de la reacción luego se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. Después de 30 minutos la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y luego se trató con 1,0 molar hidróxido de sodio (4644 µl, 4,644 mmol). La mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con 98% de carbonato de potasio en polvo, se filtró, se concentró y se secó durante un minuto bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (170,7 mg, 0,772 mmol, 91,2% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50,7 mg, 0,137 mmol), en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina (32,7 mg, 0,148 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,0 mg, 0,161 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,49 mg, 0,0404 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (26,1 mg, 0,202 mmol) a temperatura ambiente. Después de 16 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (73,3 mg, 0,126 mmol, 93,3% de rendimiento) como un sólido blanco.

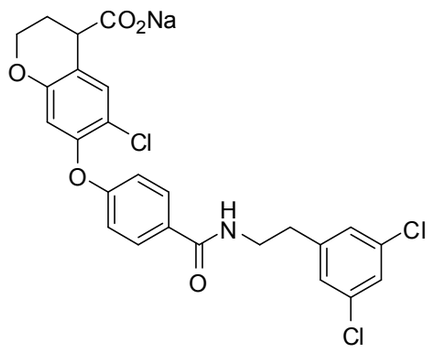
Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (73,3 mg, 0,126 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (506 µl, 0,506 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (531 µl, 0,531 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío para proporcionar el

compuesto del título (58,7 mg, 0,106 mmol, 84,2% de rendimiento) como un sólido.

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (58,7 mg, 0,106 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (213 µl, 0,106 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (60,0 mg, 0,105 mmol, 98,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 552,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 148

6-Cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(3,5-diclorofenetil)acetonitrilo: Cloruro de 3,5-diclorobencilo (315,6 mg, 1,615 mmol), 0,2 molar en DMSO, se trató con cianuro sodio (158,2 mg, 3,229 mmol) y se dejó que se agitara a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La caga orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título (155,5 mg, 0,836 mmol, 51,8% de rendimiento) como un aceite rojo oscuro.

Paso B: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)etanamina: 2-(3,5-diclorofenil)acetonitrilo (155,5 mg, 0,836 mmol), 0,3 molar en THF, se calentó a reflujo y luego se trató con un complejo de borano-sulfuro de metilo (87,20 µl, 0,919 mmol). Después 1 hora a reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y luego se trató gota a gota con 5,0 molar ácido clorhídrico (601,8 µl, 3,009 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se enfrió a 0°C y se trató con 1,0 molar hidróxido sodio (4597 µl, 4,597 mmol). La mezcla de la reacción se diluyó con éter dietílico

y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con 98% de carbonato de potasio en polvo, se filtró, se concentró y se secó durante un minuto bajo alto vacío para proporcionar el compuesto del título (135,2 mg, 0,7113 mmol, 85,1% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (54,2 mg, 0,144 mmol), en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(3,5-diclorofenil)etanamina (30,1 mg, 0,158 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33,1 mg, 0,173 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,87 mg, 0,0432 mmol), y N,N-diisopropiletilamina (27,9 mg, 0,216 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (76,4 mg, 0,139 mmol), 96,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

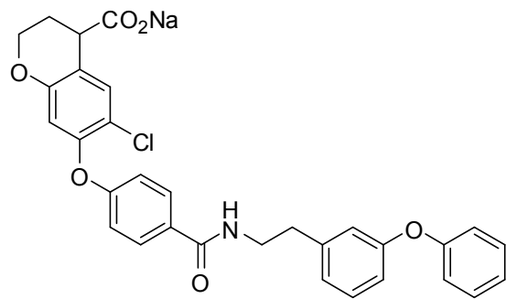
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (76,4 mg, 0,139 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (557 µl, 0,557 mmol) como una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato d etilo, se neutralizó con

1,0 molar ácido clorhídrico (585 µl, 0,585 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (72,5 mg, 0,115 mmol, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (60,0 mg, 0,115 mmol), 0,1 molar de tetrahidrofurano se trató con metanolato de sodio (230 µl, 0,115 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano:hexanos y concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (62,0 mg, 0,114 mmol, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 521,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 149

6-Cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,6 mg, 0,137 mmol) en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 3-fenoxifenetilamina (32,1 mg, 0,151 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,5 mg, 0,164 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,59 mg, 0,0411 mmol) a temperatura ambiente. Después de 24 horas la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (71,6 mg, 0,125 mmol, 91,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

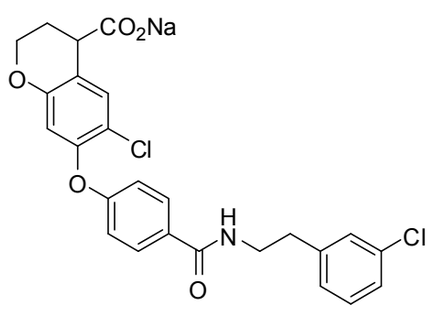
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil))fenoxicroman-4-carboxilato de etilo (71,6 mg, 0,125 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (500 µl, 0,501 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (526 µl, 0,526 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó

con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo alto vacío y proporcionó el compuesto del título (56,4 mg, 0,104 mmol, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (56,4 mg, 0,104 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (207 µl, 0,104 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró en vacío. El sólido se recogió en 4:1 diclorometano-hexanos y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (58,0 mg, 0,102 mmol, 98,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 543,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 150

6-Cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



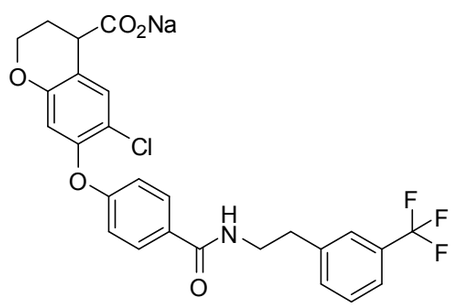
Paso A: Preparación de 6-Cloro-7-(4-(3-clorofeentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (48,8 mg, 0,130 mmol) en 1:1 DCM:DMF (0,1 M) se trató consecutivamente con 2-(3-clorofenil)etilamina (22,2 mg, 0,143 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,8 mg, 0,155 mmol) y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,29 mg, 0,0389 mmol) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% a 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (61,1 mg, 0,119 mmol, 91,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

Paso B: Preparación del ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (61,1 mg, 0,119 mmol) reaccionó con 1,0 molar hidróxido de sodio (475 µl, 0,475 mmol) en una solución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con 1,0 molar ácido clorhídrico (499 µl, 0,499 mmol) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró y se secó bajo vacío alto y proporcionó el compuesto del título (40,2 mg, 0,0827 mmol, 69,6% de rendimiento) como un sólido.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40,2 mg, 0,0827 mmol), 0,1 molar en tetrahidrofurano, se trató con metanolato de sodio (165 µl, 0,0827 mmol) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el solvente se eliminó en vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y e concentró en vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró en vacío y se secó bajo alto vacío y proporcionó 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (42,0 mg, 0,0826 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 486,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 151

6-Cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

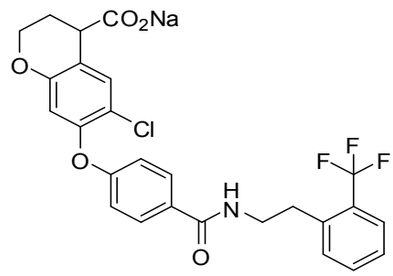


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(3-trifluorometilfenil)-etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato

de sodio (54,0 mg, 0,0997 mmol, 99,0% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 152

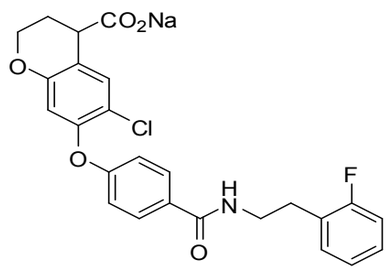
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (55,0 mg, 0,101 mmol, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 153

6-Cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

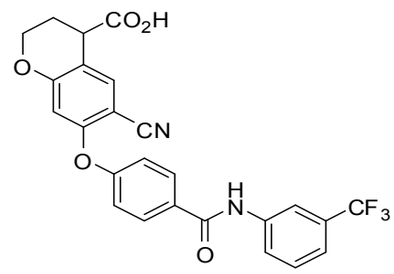


Preparado de acuerdo con el Ejemplo 150, sustituyendo 2-fluorofenetilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina para

proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (47,0 mg, 0,0956 mmol, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 154

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una solución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,1415 mmol) en diclorometano (0,7 ml) y N,N-dimetilformamida (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,01358 ml, 0,1557 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregaron 3-(trifluorometil)anilina (0,01944 ml, 0,1557 mmol) y trietilamina (0,04339 ml, 0,3113 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de la reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y se agitó con exceso de gel de sílice con funcionalidad de amina-3 durante 30 minutos, luego se filtró y se concentró. El material crudo se

purificó mediante cromatografía de capa delgada preparativa eluyendo con 25% de EtOAc en hexanos y dio 19 mg del compuesto del título (27% de rendimiento).

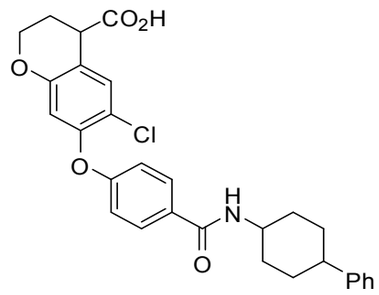
Paso B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico:

A una solución de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (0,019 g, 0,0383 mmol) en 3:1 THF/metanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,0459 ml, 0,0459 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y diluyó HCl en agua. El compuesto acuoso se extrajo una vez con EtOA y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de capa delgada eluyendo con 95:5:1 diclorometano/metanol/ácido acético y dio 10 mg del compuesto del título (54,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,8 (M+H).

Ejemplo 155

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(Mezcla de isómeros cis y trans)



Paso A: Preparación de 4-fenilciclohexanona oxima: A una solución de 4-fenilciclohexanona (1,50 g, 8,609 mmol) en 95% de etanol (20 ml) se agregó 505 de hidroxilamina en agua (5,276 ml, 86,09 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto se precipitó agregando agua lentamente. Los sólidos se recogieron mediante filtración y dio 1,0 g del compuesto del título (61,38% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-fenilciclohexanamina: A una solución de 4-fenilciclohexanona oxima (0,310 g, 1,64 mmol) en THF (3 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (3,44 ml, 3,44 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron agua (0,131 ml), 1M NaOH (0,131 ml) y agua adicional (0,393 ml) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y dio 100 mg del compuesto del título (34,8% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de los isómeros cis y trans.

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de

etilo (2 isómeros): A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0899 g, 0,238 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00291 g, 0,0238 mmol) y (1R,4R)-4-fenilciclohexanamina (0,0627 g, 0,358 mmol) en DMF (1,25 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0549 g, 0,286 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5% a 50% de EtOAc en hexanos y dio dos isómeros del productos. El isómero que eluyó primero se recogió y se lo denominó isómero 1 (27 mg). El segundo isómero que eluyó fue denominado isómero 2 (32 mg). Las configuraciones relativas de cada uno de estos isómeros no se determinaron.

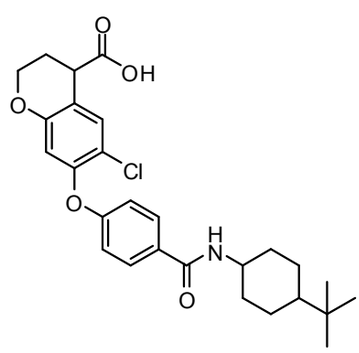
Paso D(1): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-feniciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 1: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-feniciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 1 (0,027 g, 0,051 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,11 ml, 0,11 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se diluyó con agua y 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio

saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 26 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Paso D(2): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 2: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 2 (0,032 g, 0,080 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 12M hidróxido de sodio (0,13 ml, 0,13 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y se diluyó con agua y 1M ácido clorhídrico, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 30 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z =506,1 (M+H).

Ejemplo 156

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico



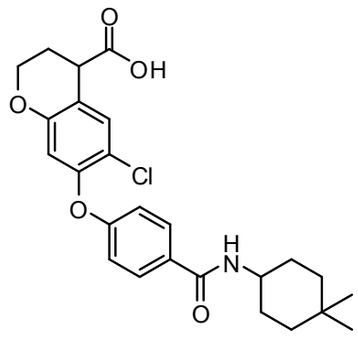
Paso A: Preparación de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico y (0,154 g, 0,409 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00499 g, 0,0409 mmol) y 4-terc-butilciclohexanamina (0,0875 ml, 0,490 mmol) en DMF (2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0940 g, 0,490 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 37 mg del compuesto del título (18% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)-6-clorocroman—4-carboxílico: A una solución de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,037 g, 0,072 mmol) en 3:1 THF/metanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,15 ml, 0,15 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 32 mg

del compuesto del título (91% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 157

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 4,4-dimetilciclohexanona oxima: A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona (0,511 g, 4,049 mmol) en 95% de etanol (20 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (2,481 ml, 40,49 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el producto se precipitó agregando agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración en vacío y dieron 202 mg del compuesto del título (35% de rendimiento).

Paso B: Preparación de clorhidrato de 4,4-dimetilciclohexanamina: A una solución de 4,4-dimetilciclohexanona oxima (0,204 g, 1,44 mmol) en THF (1 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (3,03 ml, 3,03 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se agregaron agua (0,115 ml), 1M hidróxido de sodio (115 ml) y agua adicional (0,345 ml). La reacción se agitó durante 15

minutos y se filtró. El filtrado se lavó con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto crudo se trató con 5M cloruro de hidrógeno en dioxano, se dejó agitar durante 10 minutos, y se concentró y dio 60 mg del compuesto del título (25,4% de rendimiento).

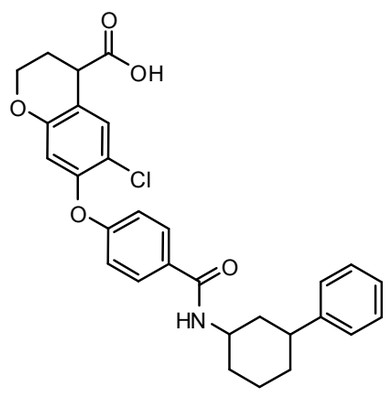
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0921 g, 0,244 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00299 g, 0,0244 mmol), trietilamina (0,0511 ml, 0,367 mmol) y clorhidrato de 4,4-dimetilciclohexanamina (0,060 g, 0,367 mmol) en DMF (1,5 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0562 g, 0,293 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 56 mg del compuesto del título (47,2% de rendimiento).

Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de

etilo (0,056 g, 0,12 mmol) en 3:1 THF/EtOH (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,24 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1M. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 42 mg del compuesto del título (80% de rendimiento). MS (apci) m/z =458,1 (M+H).

Ejemplo 158

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-feniciclohexilcarbamoil)fenoxicroman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 3-fenilciclohexanona: A una solución de ácido fenilborónico (0,630 g, 5,17 mmol) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0193 g, 0,0310 mmol) en 10:1 dioxano/agua (2,5 ml) se agregó acetilacetonabis(etileno)rodio(I) (0,00800 g, 0,0310 mmol) y la reacción se desgasificó con argón. A esto se agregó ciclohex-2-enona (0,100 ml, 1,03 mmol) y la reacción se calentó a 120°C durante 16 horas en un frasco con tapa a

rosca. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 60 mg del compuesto del título (13,3% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 3-fenilciclohexanona oxima: A una solución de 3-fenilciclohexanona (0,060 g, 0,3444 mmol) en 95% de etanol (2 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (0,2110 ml, 3,444 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 60 mg del compuesto del título (92,07% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 3-fenilciclohexanamina: A una solución de 3-fenilciclohexanona oxima (0,060 g, 0,32 mmol) en THF (2 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en THF (0,67 ml, 0,67 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregaron consecutivamente agua (0,0254 ml), 1M hidróxido de sodio (0,0254 ml) y agua adicional (0,0762 ml) y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción

se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y dio 41 mg del compuesto del titulo (74% de rendimiento).

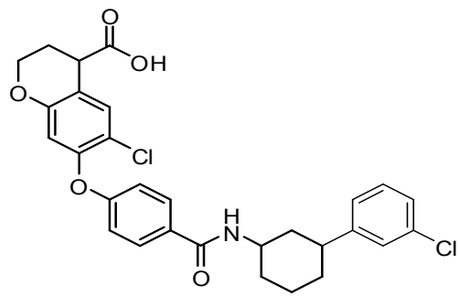
Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (83,9 mg, 0,223 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,72 mg, 0,0223 mmol) y 3-fenilciclohexanamina (41 mg, 0,234 mmol) en DMF (1,2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (47,0 mg, 0,245 mmol) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro sodio saturado. La capa orgánico se agregó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 y dio 58 mg del compuesto del título (48,7% de rendimiento).

Paso E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (58 mg, 0,11 mmol) en 3:1 THF/etanol (1 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (228 µl, 0,23 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y luego se acidificó con 1M HCl y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 55 mg dle compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z 0 506,1 (M+H).

Ejemplo 159

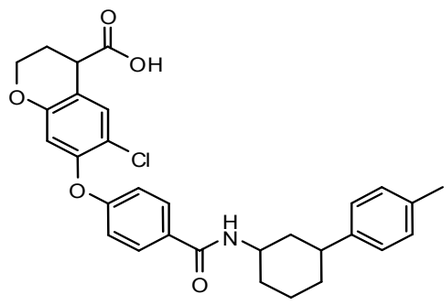
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

Ejemplo 160

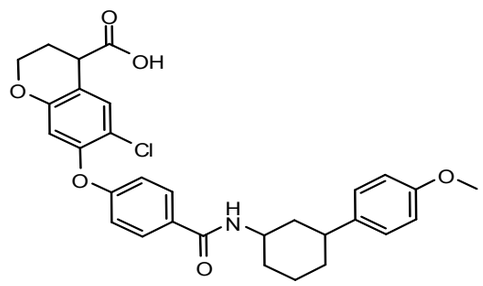
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 520,1 (M+H).

Ejemplo 161

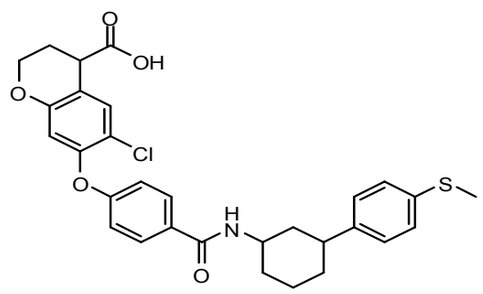
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z 536,1 (M+H).

Ejemplo 162

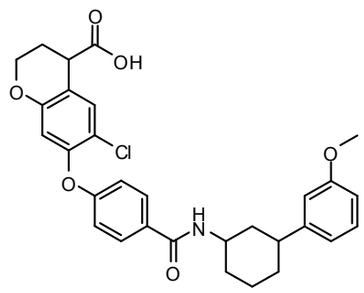
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 552,0 (M+H).

Ejemplo 163

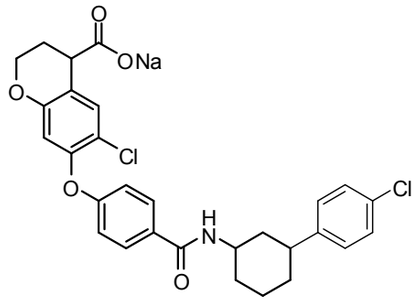
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 536,0 (M+H).

Ejemplo 164

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



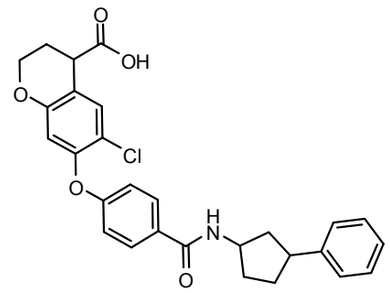
Pasos A-E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido fenilborónico.

Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(0,032 g, 0,0592 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,121 ml, 0,0604 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró y dio 33 mg del compuesto del título (99,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 165

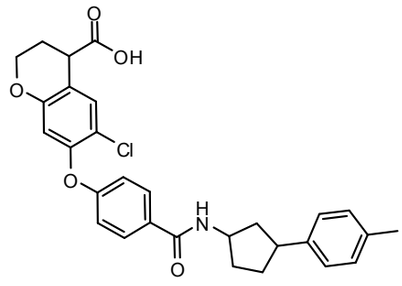
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 492,1 (M+H).

Ejemplo 166

Ácido 6-cloro-7-(4-(3-p-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

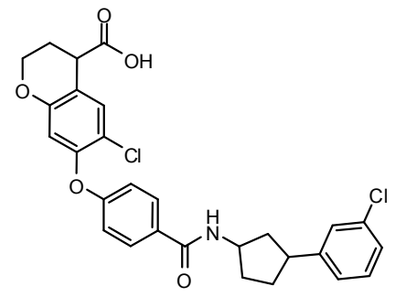


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Ejemplo 167

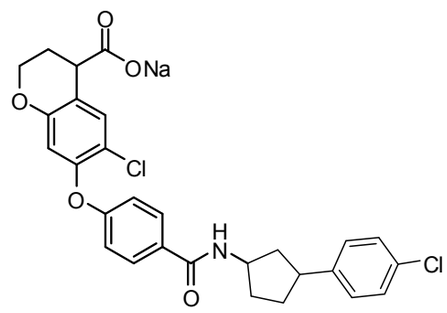
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M+H).

Ejemplo 168

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

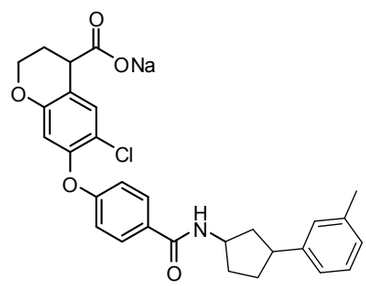


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 169

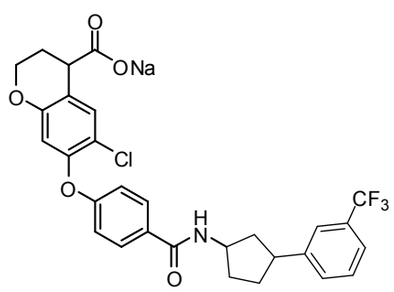
6-Cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido metilfenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 170

6-Cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

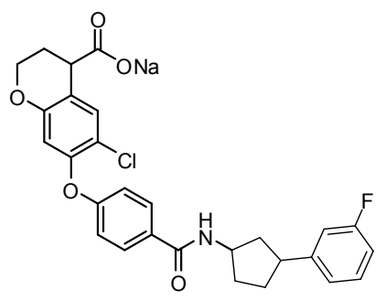


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z 0 560,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 171

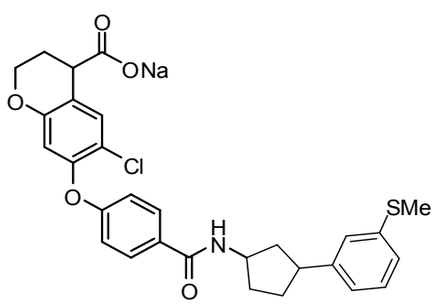
6-Cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 510,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 172

6-Cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

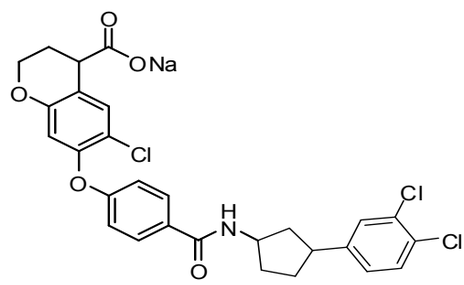


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-(metiltio)fenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 173

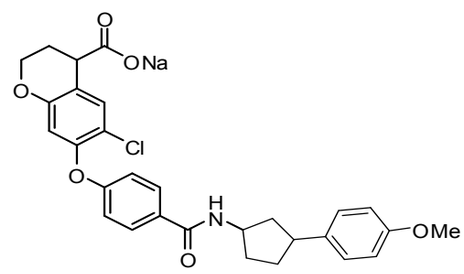
6-Cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3,4-diclorofenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 560,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 174

6-Cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

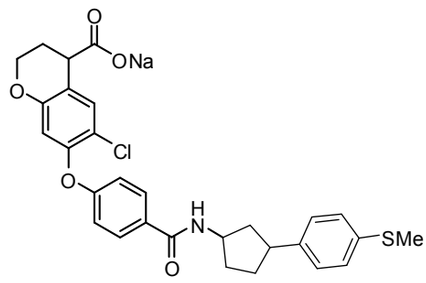


Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido

fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 522,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 175

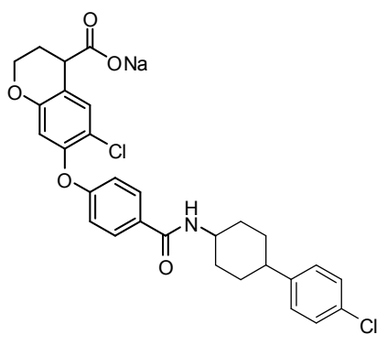
6-Cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 176

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoato de terc-butilo: A una solución de ácido 4-(4-

clorofenil)ciclohexanocarboxílico (1,01 g, 4,231 mmol) y trietilamina (0,5897 ml, 4,231 mmol) en terc-butanol (22 ml) se agregó fosforazidato de difenilo (0,9147 ml, 4,231 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 760 mg del compuesto del título (57% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina: A una solución de 4-(4-cloropentil)ciclohexilcarbamato de terc-butilo (0,760 g, 2,45 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, y se agregó 1M NaOH hasta que el pH fue >13. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 371 mg del compuesto del título (72,1% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol),

N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,0016 g, 0,013 mmol) y 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina (0,042 g, 0,20 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 65 mg del compuesto del título (86% de rendimiento).

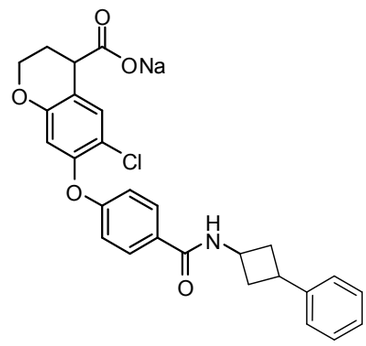
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una suspensión de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,065 g, 0,11 mmol) en 3:1 THF/etanol (1 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,24 ml, 0,24 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 45 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una suspensión de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

(0,045 g, 0,0833 mmol) en 1:1 THF/metanol (5 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,170 ml, 0,0849 mmol) y la reacción se agitó durante 3 semanas, luego se concentró y dio 47 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 177

6-Cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 3-fenilciclobutanona oxima: A una solución de 3-fenilciclobutanana (0,198 g, 1,354 mmol) en 95% de etanol (7 ml) se agregó 50% de hidroxilamina en agua (0,8300 ml, 13,54 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 167 mg del compuesto del título (75,49% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 3-fenilciclobutilamina: A una solución de 3-fenilciclobutanaona oxima (0,167 g, 1,04 mmol) en THF (5 ml) se agregó 1M hidruro de litio y aluminio en

THF (2,18 ml, 2,18 mmol) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se agregaron agua (0,083 ml), 1M hidróxido de sodio (0,083 ml) y agua adicional (0,248 ml) y la reacción se agitó otros 30 minutos. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados se combinaron y se concentraron y dieron 101 mg del compuesto del título (66,2% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 3-fenilciclobutanamina (0,101 g, 0,686 mmol) en DMF (2 ml) se agregó ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,129 g, 0,343 mmol), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00838 g, 0,0686 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0789 g, 0,412 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 con 5%-70% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 86 mg del compuesto del título (49,5% de rendimiento).

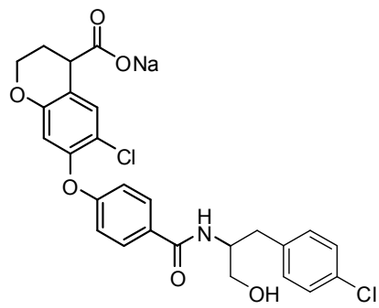
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-feniciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una

mezcla de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,086 g, 0,17 mmol) en 3:1 THF/etanol (4 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,36 ml, 0,36 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron y dieron 67 mg del compuesto del título (82% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,067 g, 0,140 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,294 ml, 0,147 mmol), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró y dio 70 mg del compuesto del título (99,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 178

6-Cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,2654 mmol) en diclorometano (1,5 ml) y DMF (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,02778 ml, 0,3185 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1112 ml, 0,6370 mmol) y 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (0,06405 g, 0,3450 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó sobre un sistema Biotage SP1 eluyendo con 25%-100% de EtOAc en hexanos y dio 111 mg del compuesto del título (76,82% de rendimiento)

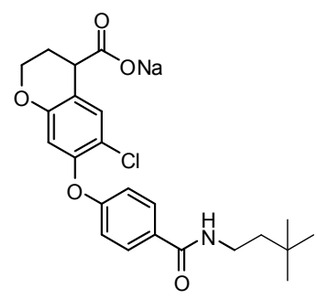
Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,111 g, 0,204 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,428 ml, 0,428 mmol) y la

reacción se agitó toda la noche. Se concentró y luego se recogió en agua. Luego se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 87 mg del compuesto del título (82,6% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,087 g, 0,168 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,354 ml, 0,177 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos y se concentró y dio 87 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 179

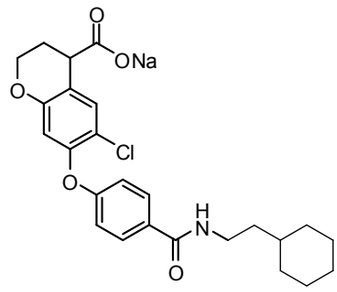
6-Cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo 3,3-dimetilbutan-1-amina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol. MS (apci) m/z = 432,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 180

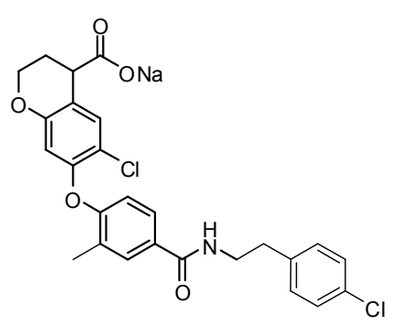
6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 178, sustituyendo clorhidrato de 2-ciclohexanamina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol y aumentando la cantidad de la N-etil-N-isopropan-2-amina usada en el Paso A de 2,2 equivalentes a 3,5 equivalentes. MS (apci) m/z = 458,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 181

6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida: A una suspensión de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (0,500 g, 2,325 mmol) en diclorometano (10 ml) y DMF (1 gota) se agregó dicloruro de oxalilo (0,2231 ml, 2,558 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregaron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8934 ml, 5,115 mmol) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,3557 ml, 2,558 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante recristalización desde EtOAc y hexanos y dio 400 mg del compuesto del título (48,78% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida (0,0831 g, 0,236 mmol), 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,195 mmol), y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,0104 g, 0,101 mmol) en dioxano (1 ml) desgasificada con argón se agregó carbonato de cesio (0,133 g, 0,409 mmol) y cloruro de cobre(I) (0,0100 g, 0,101 mmol). La reacción se selló en un frasco con tapa a rosca y se calentó a 100°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se cargó directamente en un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal

del 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 22 mg del compuesto del título (21% de rendimiento).

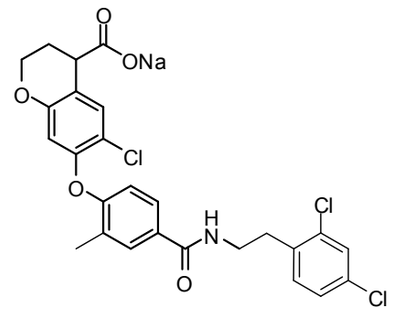
Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,022 g, 0,042 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,087 ml, 0,087 mmol). La reacción se agitó toda la noche y luego se concentró. El residuo se recogió en vacío y se acidificó con 1M ácido clorhídrico y es extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía de capa delgada preparatoria eluyendo con 95:5:1 diclorometano/metanol/ácido acético glacial y dio 11 mg del compuesto del título (53% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico (0,011 g, 0,0220 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,0462 ml, 0,0231 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró y el residuo se diluyó con diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente y dio 11

mg del compuesto del título (95,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 182

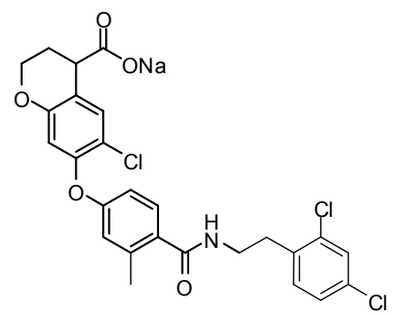
6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 181, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 183

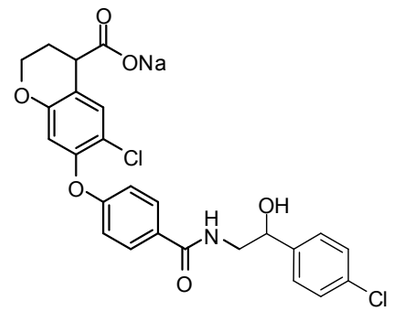
6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 181, sustituyendo ácido 4-bromo-2-metilbenzoico por ácido 4-bromo-3-metilbenzoico. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 184

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



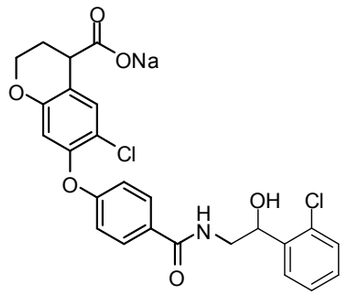
Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmol), clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol (0,033 g, 0,16 mmol), N-etil-N-isopropilpropopan-2-amina (0,030 ml, 0,17 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,018 g, 0,13 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con 10% de ácido cítrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estaba sobre un sistema Biotage SP1 usando 25%-100% de un gradiente lineal de EtOAc/hexanos y dio 56 mg del compuesto del título (80% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,056 g, 0,11 mmol) en una solución de 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,22 ml, 0,22 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 46 mg del compuesto del título (87% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,046 g, 0,092 mmol) en metanol (1 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,18 ml, 0,092 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente y dio 46 mg del compuesto del título (96% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 185

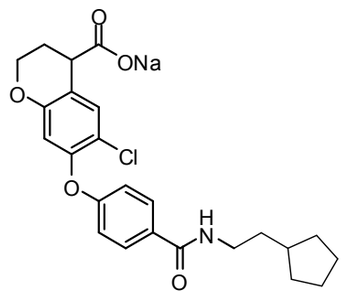
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, reemplazando el clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol por clorhidrato de 2-amino-1-(2-clorofenil)etanol. MS (apci) m/z 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 186

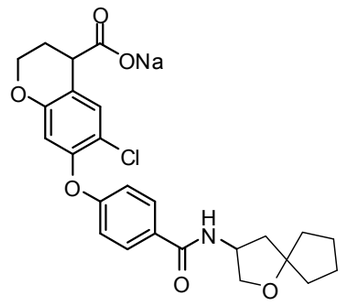
6-Cloro-7-(6-4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, sustituyendo clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol con 2-ciclopentiletanamina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 444,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 187

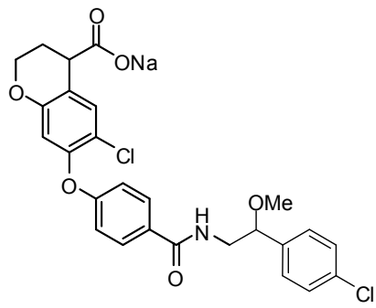
7-(4-(1-oxaespiro[4,4]propan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 184, sustituyendo clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol con 1-oxaespiro[4.4]nonan-3-amina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 472,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 188

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano: A una solución de 4-nitrobencenosulfonamida (0,628 g, 3,10 mmol) e hidróxidode potasio (0,410 g, 6,21 mmol) en MeOH (10 ml) a 0°C se agregó diacetato de yodobenceno (1,00 g, 3,10 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. La reacción se filtró y los sólidos se lavaron con agua y se secaron bajo presión reducida y dio 980 mg del compuesto del título (78,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(4-clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina: A una suspensión de 1-cloro-4-vinilbenceno (0,1195 ml, 0,9957 mmol), hexafluorofosfato de tetrakis(acetonitrilo)cobre(I) (0,01856 g, 0,04979 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom (300 mg) en acetonitrilo seco (2,5 ml) desgasificada con argón se agregó [N-[(p-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano (0,6037 g, 1,494 mmol) en porciones durante 2 horas como un sólido. Se agitó toda la noche bajo argón, luego se cargó directamente en un sistema Biotage SP1 eluyendo con 2%-30% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 276 mg del compuesto del título (81,8% de rendimiento).

Paso C: Preparación de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida: 2-(4-Clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,276 g, 0,815 mmol) se disolvió en 8 ml de metanol y 4 ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, y luego se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con 5%-50% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 231 mg del compuesto del título (76,5% de rendimiento).

Paso D: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato: Una solución de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida (0,231 g, 0,6230 mmol), bencenotiol (0,1910 ml, 1,869 mmol), y carbonato de potasio (0,3444 g, 2,492 mmol) en 49:1 acetonitrilo/DMSO (15

ml) se calentó a 50°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,6798 g, 3,115 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró y el material crudo se cargó directamente en n sistema Biotage SP1 eluyendo con 5%-40% de gradiente lineal de EtOAc en hexanos y dio 129 mg del compuesto del título (72,46% de rendimiento).

Paso E: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina: A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butilo (0,129 g, 0,451 mmol) en diclorometano (5 ml) se agregó ácido trifluoroacético (5 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se recogió en agua. Se agregó hidróxido de sodio (1M) y el pH fue >13. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 71 mg del compuesto del título (84,7% de rendimiento).

Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-clorofenil)-2-metoxicarbamoil)fenoxi)croman-4-caboxilato de etilo: A una solución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina (0,071 g, 0,38 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,060 g, 0,16 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,022 g, 0,16 mmol) en DMF (1 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina

(0,037 g, 0,19 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo se cargó en un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5%-70% de EtOAc en hexanos y dio 67 mg del compuesto del título (77% de rendimiento).

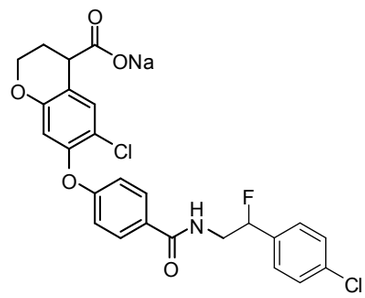
Paso G: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,067 g, 0,12 mmol) en 3:1 THF/etanol (2 ml) se agregó 1M hidróxido de sodio (0,26 ml, 0,26 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas, y luego se concentró, se diluyó con agua, y se acidificó con 1M ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 56 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

Paso H: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,056 g, 0,108 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de

sodio en metanol (0,228 ml, 0,114 mmol) y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se conentró y el reisduo se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró y dio 56 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 189

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)roman-4-carboxilato de sodio



Paso A: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo: A una solución de 2,4-diclorobenzaldehído (1,00 g, 5,71 mmol) en trimetilsilanocarbonitrilo puro (7,62 ml, 57,1 mmol) se agregó yoduro de zinc(II) (0,0912 g, 0,386 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas, luego se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró y dio 1,57 g del compuesto del título (100% de rendimiento).

Paso B: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo (1,57 g, 5,73 mmol) en

diclorometano (20 ml) bajo argón a -78°C se agregó trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,51 ml, 11,5 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, luego se calentó a 0°C y es dejó agitar durante otros 30 minutos. La reacción se vertió en una mezcla de agua helada y bicarbonato de sodio saturado y se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla se extrajo dos veces con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 1,05 g del compuesto del título (89% de rendimiento).

Paso C: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo (0,263 g, 1,29 mmo) en THF (2 ml) se agregó un complejo de borano y DMS (0,134 ml, 1,42 mmol) y la reacción se calentó a reflujo bajo argón durante una hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agregó 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de la reacción nuevamente se calentó a reflujo durante 30 minutos, luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 1M hidróxido de sodio y el pH llegó a 13. La reacción se extrajo tres veces con éter y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturad, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 217 mg del compuesto del título (80,9% de rendimiento).

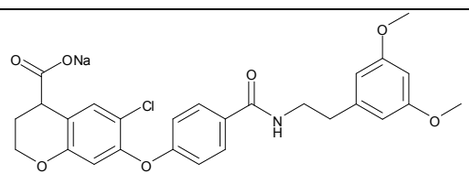
Paso C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una solución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina (0,126 g, 0,606 mmol), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,114 g, 0,303 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,0412 g, 0,303 mmol) en DMF (2 ml) se agregó clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0697 g, 0,363 mmol). La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se lavó con 1M ácido clorhídrico, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El material crudo estuvo en un sistema Biotage SP1 eluyendo con un gradiente lineal de 5%-50% de EtOAc en hexanos y dio 161 mg del compuesto del título (93,8% de rendimiento).

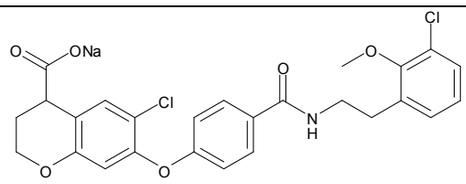
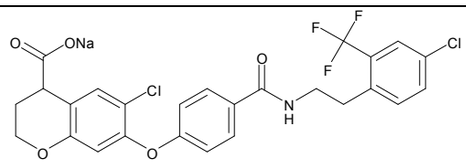
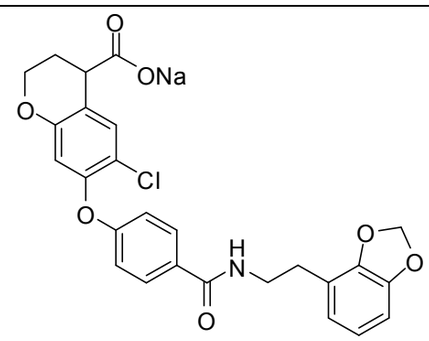
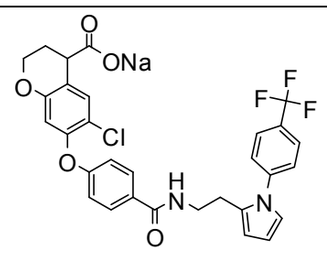
Paso D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,161 g, 0,284 mmol) en 3:1 THF/etanol (4 ml) se agregó hidróxido de sodio (0,341 ml, 0,341 mmol) y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con 1M ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio

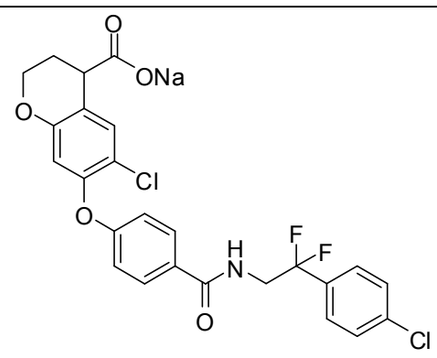
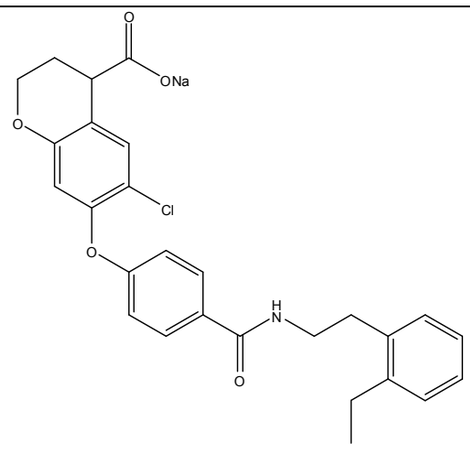
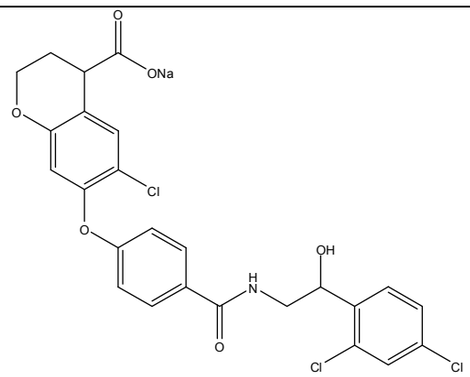
saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron y dieron 121 mg del compuesto del título (79,7% de rendimiento).

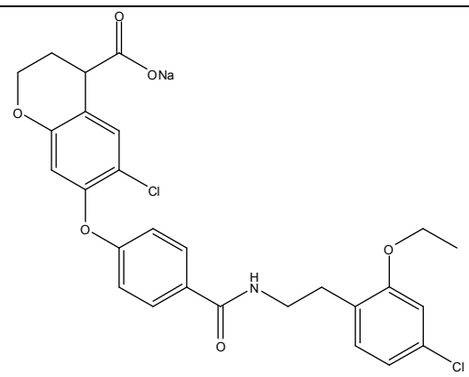
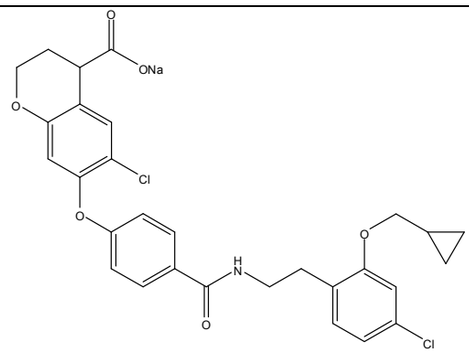
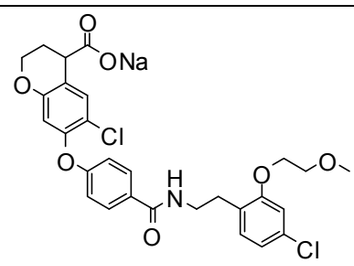
Paso F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una solución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,122 g, 0,226 mmol) en metanol (2 ml) se agregó 0,5M metanolato de sodio en metanol (0,476 ml, 0,238 mmol) y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos y se concentró y dio 122 mg del compuesto del título como un sólido blanco (96,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H).

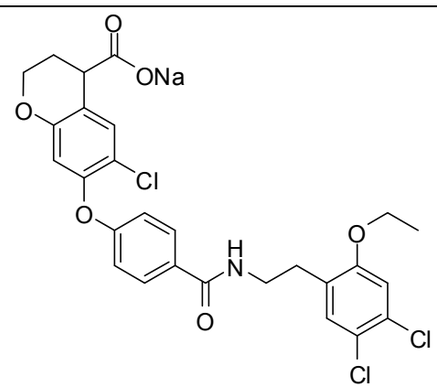
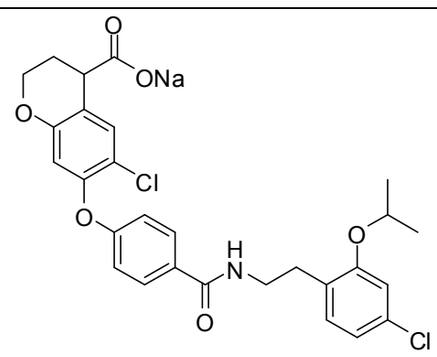
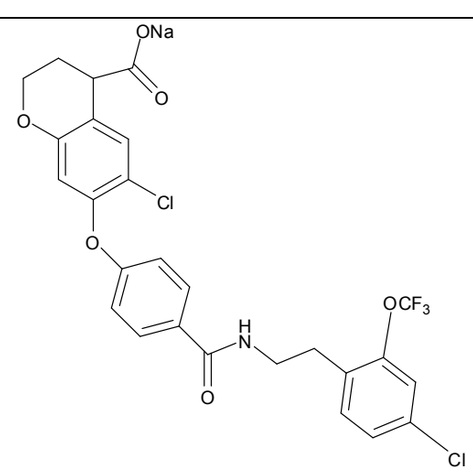
La Tabla 1 proporciona otros compuestos que se fabricaron mediante métodos descritos en la presente.

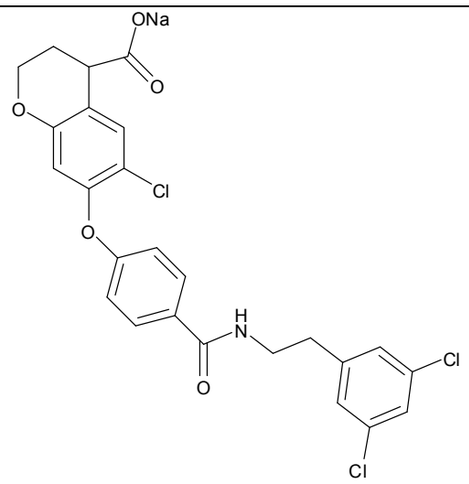
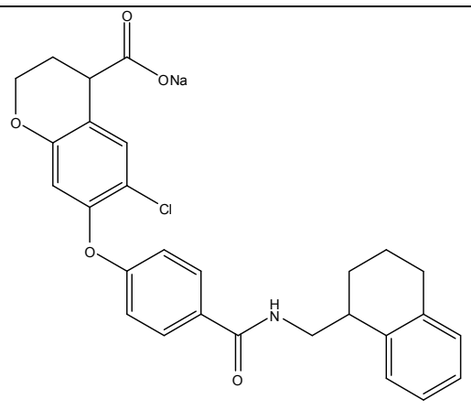
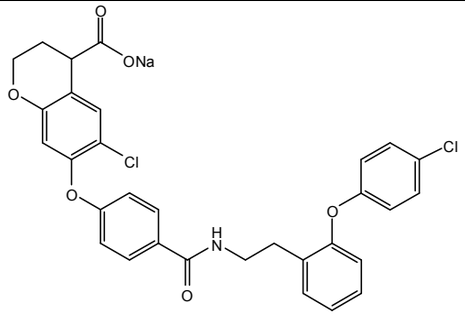
Ej. N°	Estructura	Nombre	Datos de MS o ^{1}H NMR
190		6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 512,2 (M-Na+2H)

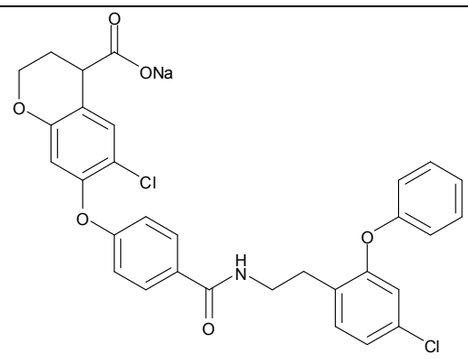
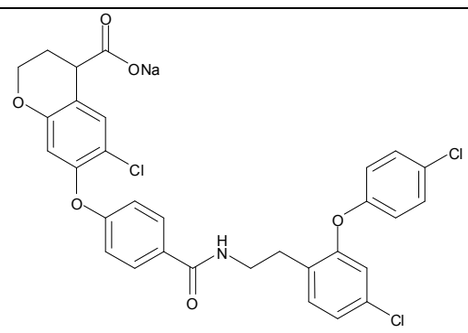
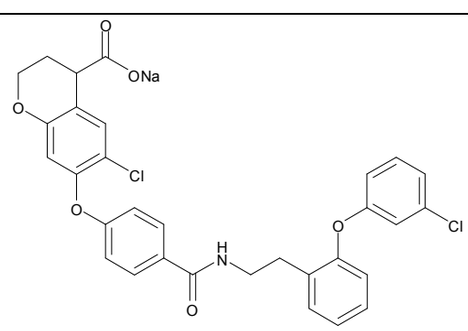
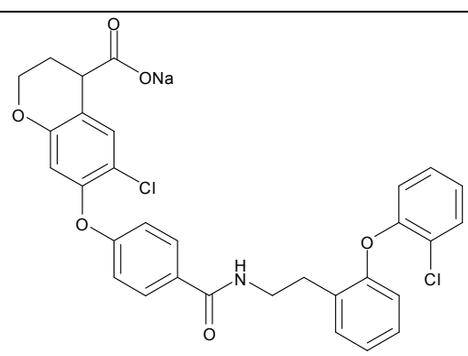
191		6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 516,1 (M-Na+2H)
192		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 554,1 (M-Na+2H)
193		7-(4-(2-(benzo[d][1,3] dioxol-4-il) etilcarbamoil) fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 495,9 (M-Na+2H)
194		6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil) fenil)-1H-pirrol-2-il)	MS (apci) m/z = 584,9 (M-Na+2H)

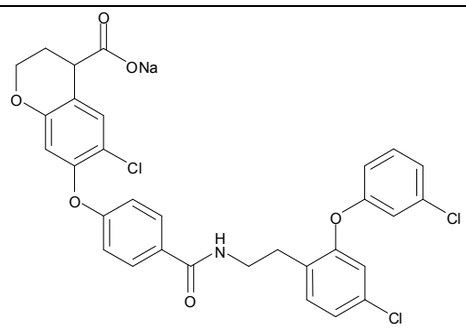
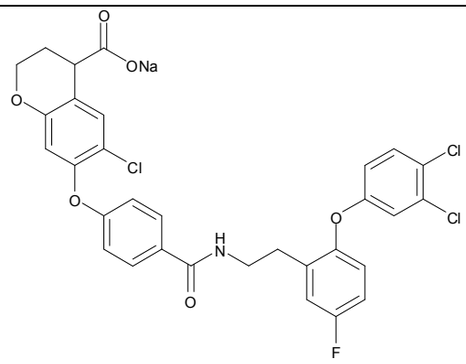
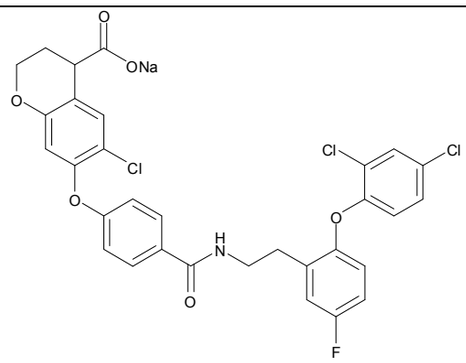
		etilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	
195		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
196		6-cloro-7-(4-(2-etilfenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 480,0 (M-Na+2H).
197		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H).

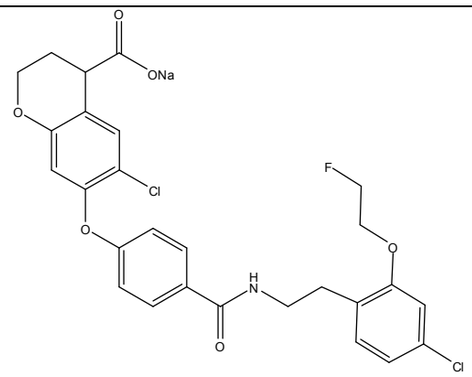
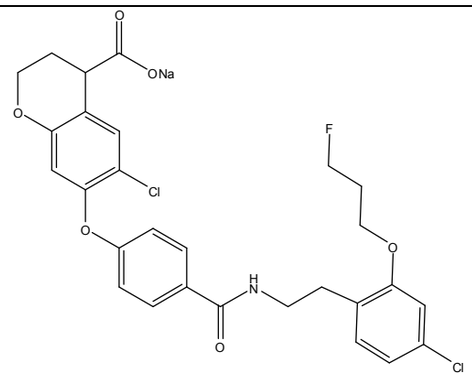
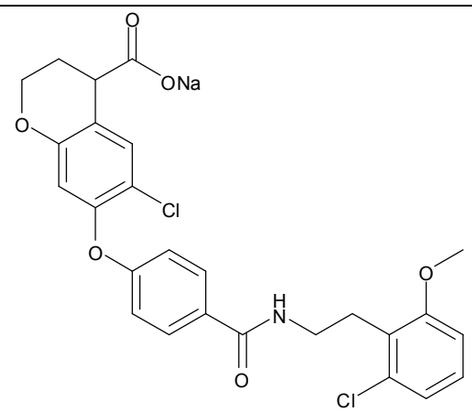
198		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H).
199		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H).
200		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H).

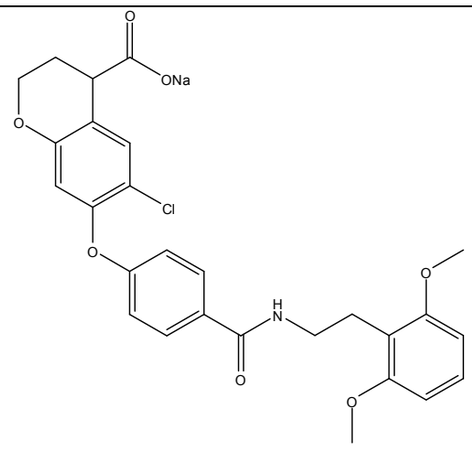
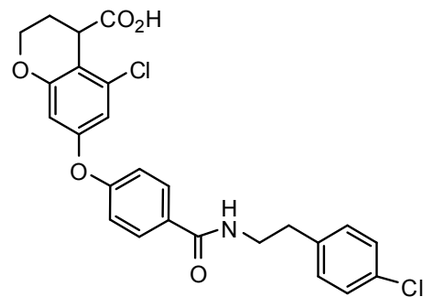
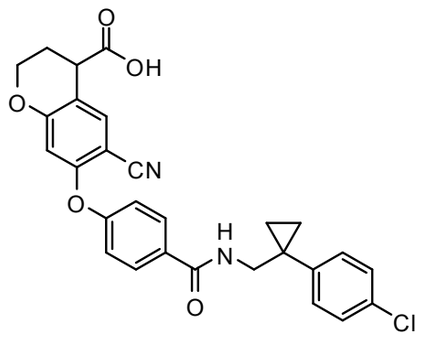
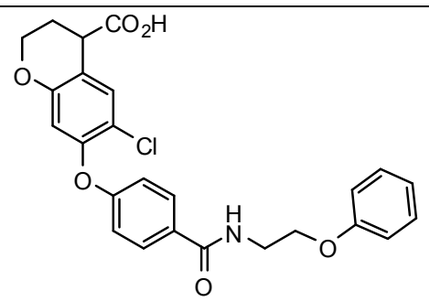
201		6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H).
202		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H).
203		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro metoxi)fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H).

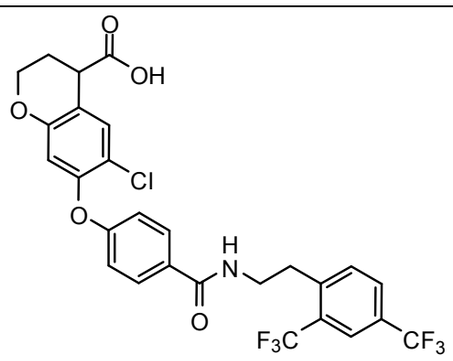
204		6-cloro-7-(4-(3,5-dicloro fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H).
205		6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H).
206		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

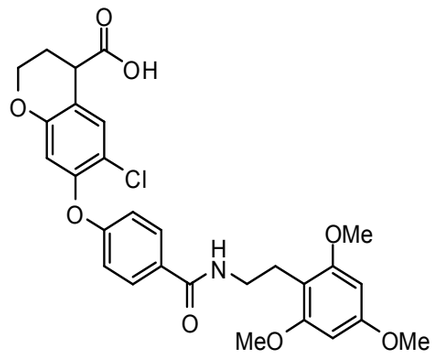
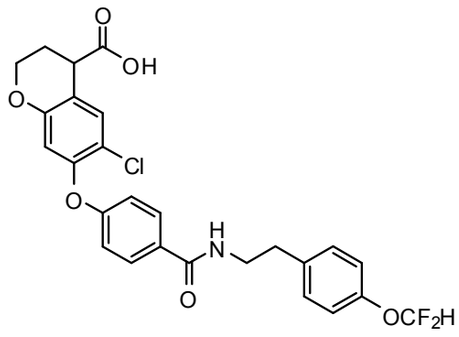
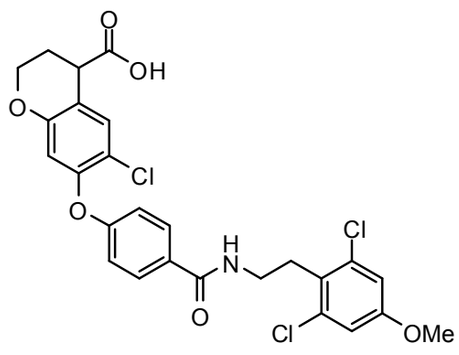
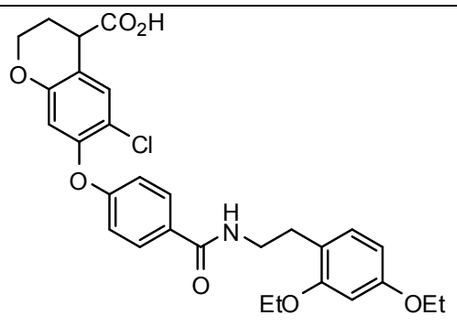
207		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)
208		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,1 (M+2H-Na)
209		6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)
210		6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

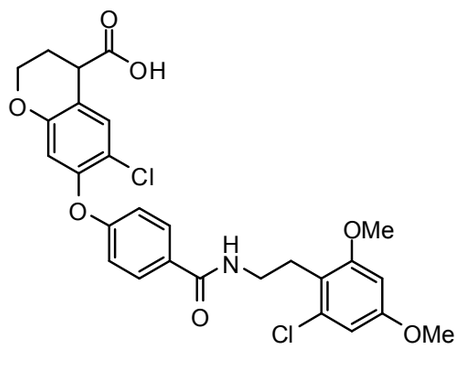
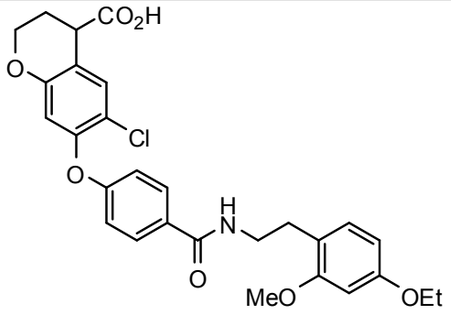
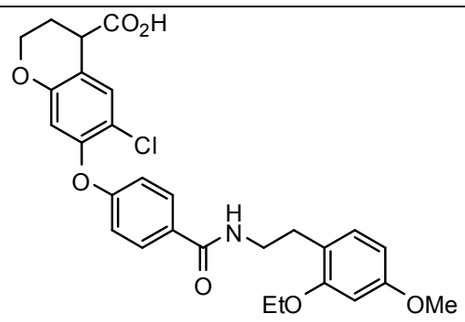
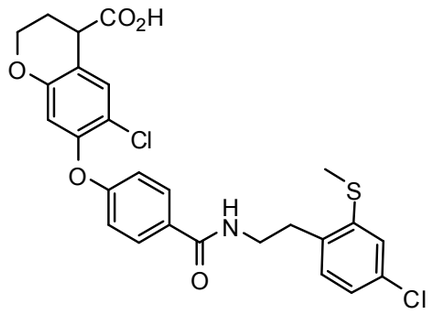
		sodio	
211		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,0 (M+2H-Na)
212		6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)
213		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)

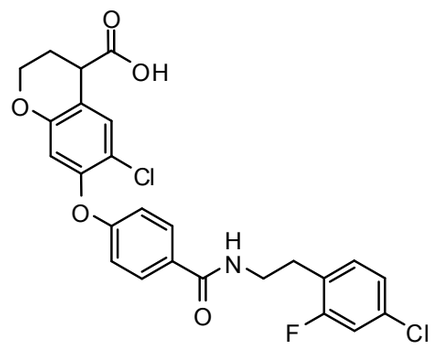
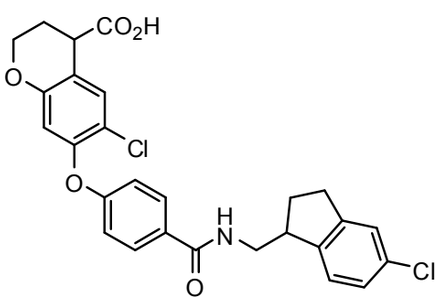
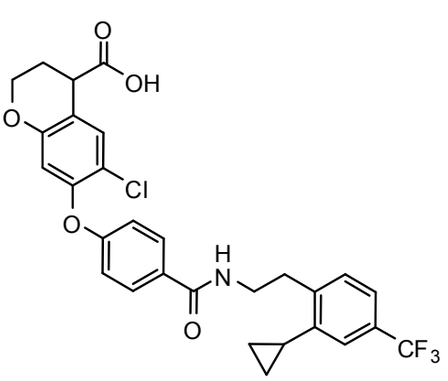
214		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 547,9 (M+2H-Na)
215		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)
216		6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 515,9 (M+2H-Na)

217		6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 512,0 (M+2H-Na)
218		Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 486
219		Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil) ciclopropil) metilcarbamoil) fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 503
220		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 468

221		Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluoro metil)fenetil carbamoil) fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico	^{1}H NMR (400 MHz, D_6 DMSO) □ 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,81 (c, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,51 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,55-3,52 (c, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,20 (m,

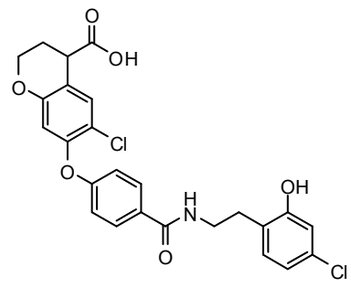
			1H), 1,76 (m, 1H).
222		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 542
223		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 518
224		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 552
225		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 540

226		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi, pos) m/z = 546
227		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
228		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 532

230		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 504
231		Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 512
232		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil) fenetil carbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 560

Ejemplo 233

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una suspensión de clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparación 8: 23,4 g, 105 mmol) en DCM (200 ml) se agregó trietilamina (16,8 ml) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no se disolvieron). A esto se agregó consecutivamente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 37,8 g, 100 mmol, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmol) y clorhidrato de N1-(etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos se disolvieron después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de 1M HCl, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó agregando hexanos (1,5 L) y dio 6-cloro-7-(4(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmol).

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una

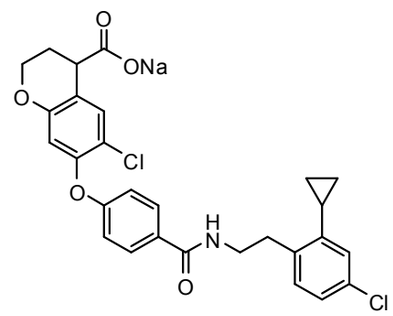
solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmol) en 3:1 THF/EtOAc (200 ml) se agregó hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente, en cuyo punto fue completa como se determinó mediante cromatografía de capa delgada. La reacción se concentró al 25% de volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua, y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto inicialmente se hizo aceite, pero se hizo sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmol) como un sólido.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada, enfriada (0°C) de tricloruro de boro en diclorometano (13,6 ml, 1,0 M, 7 equivalentes) se agregó, en porciones durante 2 minutos, ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico sólido (1,0 g 1,94 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar a temperatura ambiente agitada durante 8 horas y luego se calentó a 35°C durante 24 horas. La reacción se enfrió con 5 ml de agua (se observó efervescencia significativa mientras se agregaba primero 2 ml) y luego se agregaron 6 ml de Na_2CO_3 saturado para llevar el pH a 4. Durante el último 1 ml de agregado, se formaron

cantidades significativas de precipitados en la capa orgánica inferior. El baño caliente se eliminó y se reemplazó con un baño de hielo. El material se agitó durante 5 minutos en un baño de hielo, luego se recogieron sólidos en una frita media, lavando una vez con 5 ml de MTBE enfriado. Este material se purificó mediante cromatografía de Biotage con metanol en acetato de etilo para proporcionar el ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico deseado (195 mg). MS (apci, neg) m/z = 500. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,45 (t, 1H), 7,82, (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,60 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Ejemplo 234

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 1,39

g, 3,52 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,59 g, 3,85 mmol) y 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanamina (Preparación 5, 0,904 g, 3,85 mmol) en dimetilformamida seca (10 ml) se agregó clorhidrato de 1-etil-1-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,806 g, 4,02 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la solución se diluyó con 100 ml de agua, se agitó durante 10 minutos más y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo para proporcionar 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0,21 g). MS (apci, pos) m/z = 594.

Paso B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (129 mg, 0,22 mmol) en 2 ml de tolueno se agregó consecutivamente agua (0,1 ml), fosfato de potasio (138 mg, 0,65 mmol), triciclohexilfosfina (24 mg, 0,087 mmol) y ácido ciclopropilborónico (0,435 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio (II) (10

mg, 0,043 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo el globo de nitrógeno. Después de 4 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo separador y después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio un aceite marrón. Este material se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con 75/25 hexanos/EtOAc para proporcionar 83 mg de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 554.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (83 mg, 0,15 mmol) en una mezcla de 1,5 ml de tetrahidrofurano y 0,7 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 0,60 ml de 1M hidróxido de sodio acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual la reacción se determinó que era completa mediante cromatografía de capa delgada (90/10/1 cloroformo/metanol/EtOAc). La mezcla de la reacción se diluyó con 5 ml de EtOAc y 2,5 ml de 1M HCl, luego se

transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 61 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 526.

Paso D: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee)>98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

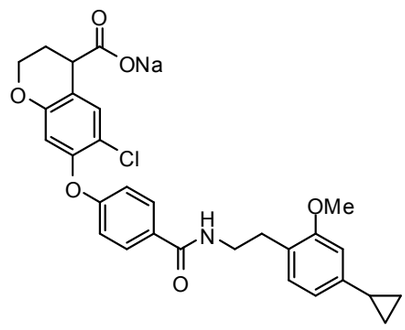
Paso F: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en el Paso D (pico 2, 83 mg) se disolvió en 1 ml de metanol, y se agregó 0,026 ml de 25% de metóxido

de sodio en metanol. El solvente se evaporó y el residuo se evaporó desde éter y dio 60 mg de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,58 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,22 (t, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -16,63° (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en el Paso D, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 luego se preparó en forma similar a la provista en el Paso E. MS (apci, pos) m/z = 526. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que era menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 235

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una solución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbamoil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 1,90 g, 5,04 mmol), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,85 g, 5,35 mmol) y 2-(2-metoxi-4-bromofenil)etanamina (Preparación 6, 1,28 g, 5,55 mmol) en dimetilformamida seca (15 ml) se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,16 g, 6,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la solución se diluyó con 150 ml de agua, se agitó durante 10 minutos más y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se agregó HCl acuoso (1M, 50 ml) para permitir la separación de capas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo para proporionar 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (1,81 g). MS (apci, pos) m/z = 590.

Paso B: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (130 mg, 0,22 mmol) en 2 ml de tolueno se agregó sucesivamente 0,1 ml de agua, fosfato de potasio (141 mg, 0,66 mmol), triciclohexilfosfina (25 mg, 0,08 mmol) y ácido ciclopropilborónico (38 mg, 0,44 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Se montó un globo de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías y el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se agregó acetato de paladio(II) (10 mg, 0,04 mmol) y nuevamente el matraz se evacuó y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla luego se agitó en un baño de aceite colocado a 100°C bajo un globo de nitrógeno. Después de 3,5 horas la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se determinó que la reacción había terminado mediante cromatografía de capa delgada (50/50 hexano/EtOAc). La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo separador y después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio un aceite marrón. El material crudo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con 75/25 hexano/EtOAc y dio 73 mg de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 550.

Paso C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,07 g, 0,133 mmol) en una mezcla de 1,2 ml de THF y 0,6 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 0,53 ml de 1M NaOH acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 1 hora la mezcla de la reacción se diluyó con 6 ml de EtOAc y 3 ml de 1M HCl acuoso, luego se transfirió a un embudo separador. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 62 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 523.

Paso D: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil)-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 60 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-

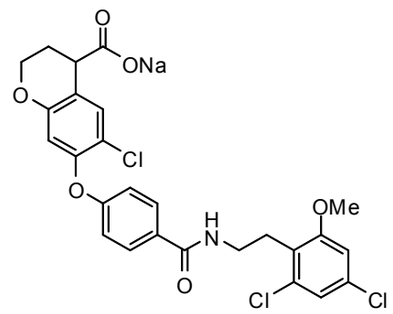
(4-(4-ciclopropil-2-metoxicarbamoil)fenoxi)roman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

Paso E: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, 10,7 g, 20,5 mmol) se recogió en 40 ml de THF y 75 ml de EtOH. La solución se trató con metóxido de sodio (41,0 ml de 0,5 M en metanol, 20,5 mmol). La mezcla se mantuvo como una solución y se agitó durante 5 minutos. Los costados del matraz se enjuagaron con 50 ml de etanol y la mezcla se concentró en vacío. Se agregó EtOH (100 ml) y la mezcla se concentró en vacío. El residuo se colocó bajo alto vacío a 55°C (temperatura de baño de arena) durante 60 horas para proporcionar (S)-6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (11,3 g, 20,8 mmol) como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 522. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,82 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Durante la separación quiral descrita en el Paso D, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso E. MS (apci, pos) m/z = 522. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 236

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato: A una solución agitada del ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 0,75 g, 2,0 mmol), 2-hidroxibenzotriazol hidratado y 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina (Preparación 7, 0,48 g, 2,19

mmol) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente se agregó clorhidrato de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,46 g, 2,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche por conveniencia. La solución se diluyó con 60 ml de agua y después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo separador y se extrajo con 30 ml de EtOAc. Se agregó 1M HCl (30 ml) para permitir la separación de capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice sobre una columna Biotage 40M, eluyendo con 70/30 hexano/EtOAc, y dio 0,56 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un vidrio blanco. MS (apci, pos) m/z = 578.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución agitada de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato (0,56 g, 0,97 mmol) en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol a temperatura ambiente se agregó 3,9 ml de 1M hidróxido de sodio acuoso. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente y la mezcla de la reacción se vertió en un embudo separador que contenía 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de 1M ácido clorhídrico acuoso. Después de agitar, la capa racémica se lavó con 20 ml de salmuera, luego se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó y dio 0,60 ml de un aceite amarillo

claro. Para la conversión en al sal de sodio, el material se disolvió en 10 ml de metanol y se agregó 0,22 ml de 25% metóxido de sodio en metanol. El solvente se evaporó, y el residuo se evaporó desde éter y dio 0,54 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un vidrio blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548.

Paso C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna de CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

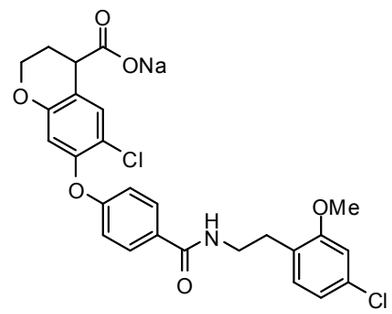
Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en el Paso C (pico 2, 0,56 g, 0,97 mmol) se disolvió en 10 ml de metanol y se agregó 0,22 ml de 25%

de metóxido de sodio en metanol. El solvente se evaporó y el residuo se evaporó desde éter y dio 0,54 g de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un vidrio blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548. . ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,50 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,23 (dt, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 550. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 237

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo:

A una suspensión de clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metoxifenetil)etanamina (Preparación 8, 23,4 g, 105 mmol) en DCM (200 ml) se agregó trietilamina (16,8 ml, 120 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no se disolvieron). A esto se agregó sucesivamente ácido 4-(5-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 37,8 g, 100 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmol) y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos se disolvieron después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de 1M HCl, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó agregando hexanos (1,5 L) y dio 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmol).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una solución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmol) en 3:1 THF/EtOH (200 ml) se agregó hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmol) y la reacción se dejó agitó toda la noche a temperatura ambiente en cuyo punto terminó como se determinó mediante cromatografía de capa delgada. La reacción se concentró al 25% del volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto inicialmente se hizo un aceite, pero se hizo sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua y dieron ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmol) como un sólido blanco.

Paso C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-

metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

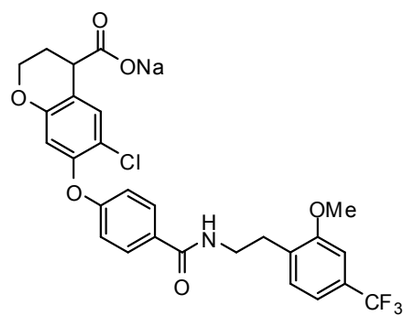
Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, 32,4 g, 62,7 mmol) se suspendió en THF (55 ml) y se agregó EtOH (100 ml) y luego metanolato de sodio en metanol (125 ml, 62,7 mol) y la reacción se dejó agitar durante 2 minutos, en cuyo punto todo se eliminó de la solución. La mezcla se diluyó con EtOH (300 ml) y se concentró sobre el evaporador giratorio. El residuo se recogió en 500 ml de EtOH y se concentró dos veces para eliminar todo el MeOH residual y dio la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido que fluye libremente. MS (apci, pos) m/z = 516. ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,42 (br s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,76 (m, 1H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -17,46° (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-

cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 550. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 238

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una porción de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 0,7 g, 1,86 mmol) se diluyó con diclorometano (1 ml) y luego se agregó cloruro de oxalilo en diclorometano (1,02 ml, 22,04 mmol) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se agregaron 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (Preparación 9, 0,448 g, 2,04 mmol) y DIEA (1,13 ml, 6,50 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se

cargó directamente en un cartucho biotage 25 y eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos a 75% de acetato de etilo/hexanos y dio 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (624 mg, 1,08 mmol, 58,1% de rendimiento).

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(4-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,173 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (1 ml) y luego se agregó hidróxido de sodio (692 µl de una solución acuosa 1M, 0,692 mmol) y etanol (500 µl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato d etilo y 2N HCl acuoso. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando dos placas de gel de sílice preparativas de 0,5 mm eluyendo con 10% de metanol/diclorometano y dio y dio ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (61 mg, 0,111 mmol, 64,1% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,48 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (t, 1H), 3,47 (q, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

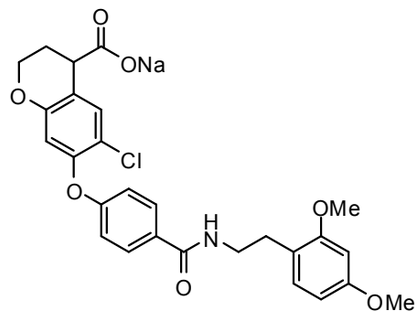
Paso C: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxi-4-(trifluorometil)feneticarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. . ^{1}H NMR (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,86 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,081 mmol) se diluyó con THF (300 µl) y luego se agregó metóxido de sodio (182 µl, 0,091 mmol). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró y se colocó

bajo vacío toda la noche. El residuo se suspendió en etanol y se concentró. El material se secó bajo vacío a 60°C durante 5 horas y luego a temperatura ambiente durante toda la noche y dio la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-4-(2-metoxi-4-trifluorometil)feentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40 mg, 0,073 mmol) como un sólido blanco.

Ejemplo 239

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal de sodio



Paso A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamol)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1, 9,099 ml, 3,185 mmol) en DMF se trató sucesivaente con N-etil-N-isopropan-2-amina (0,8321 ml, 4,777 mmol), hemisulfato de 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina (comercialmente disponible en ChemBridge Corporation, 0,95 g, 2,07 mmol), clorhidrato de N1-((etilimino)metileno)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,7326 g, 3,822 mmol) y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,1300 g, 0,9554 mmol) a temperatura ambiente. La

reacción se agitó durante 14 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó en vacío, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con 20% a 75% de acetato etilo-hexanos proporcionó 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (1,355 g, 2,324 mmol) como un sólido blancuzco.

Paso B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: 6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman)-4-carboxilato de etilo (1,25 g, 2,31 mmol) n 2:1 THF-Etanol (25 ml) se trató con hidróxido de sodio (9,26 ml, 9,26 mmol) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la HPLC mostró la conversión completa y limpia en un pico más polar. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con cloruro de hidrógeno (9,72 ml, 9,72 mmol). Se agregó salmuera y la reacción se transfirió a un embudo separador. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica presentó un solo punto (10% de MeOH en $CHCl_3$ con algunas gotas de AcOH). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío y dio 1,2 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512.

Paso C: Preparación del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió mediante cromatografía de fluido supercrítico empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) y eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y una velocidad de flujo de 70 ml/minuto. La recolección de fracciones que contenían el pico 2 y la eliminación de volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico.

Paso D: Preparación de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2, 32 mg, 0,063 mmol) se disolvióen 3:1 THF-MeOH (2 ml de volumen total) se trató con metanolato de sodio, 0,5 M en MeOH (125 µl, 0,063 mmol) a temperatura ambiente con agitación rápida. Después de 10 minutos, la reacción se concentró en vacío hacia un semisólido blanco que se suspendió en acetato de etilo y se concentró hacia un sólido blanco. Los sólidos se suspendieron en etanol, y la suspensión se concentró en vacío (4 torr en un evaporador giratorio a 50°C) y los sólidos resultantes se secaron bajo alto vacío durante 24 horas y dieron 33 mg de la sal de sodio del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-

dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512. MS (apci, neg) m/z = 510.

Durante la separación quiral descrita en el Paso C, se recogieron fracciones que contenían el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% medida con una columna CHIRALPAK® QD-AX comparado con el material racémico. La sal de sodio del Enantiómero 1 se preparó luego en forma similar a aquella provista en el Paso D. MS (apci, pos) m/z = 512. La sal de sodio del Enantiómero 1 se halló que fue menos activa que la sal de sodio del Enantiómero 2 cuando se ensayó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.