

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036992- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:25:27

Dep. 2020 DIR. NUEVASCR

Tra. 11 PATENTE IYI

Eva: 378 FASE NACIONAL I

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 221



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

GR

21. EXPEDIENTE No.

11-36992

54. TÍTULO: **“ÁCIDOS NAFTILACÉTICOS”**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 317/14**

71. SOLICITANTE: **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

25 MAR 2011

(FORMA P 10).

[Asesor Nombre]
17-06-2011
No.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036992-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:25:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlloco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: CHEN, Li; FIROOZJIA, Fariborz; GILLESPIE, Paul; HE, Yun; LI, Tai-An; MERTZ, Eric; QI, Sung-Sau; TUN, Hong Ying; ZHANG, Zhenshan.

Dirección: No. 2 Chexin Highway, Building C-40, Songjiang, Shanghai, 201812; 9 Pierson Lane, Florham Park, New Jersey 07932; 759 Tamaques Way, Westfield, New Jersey 07090; 1298 Kangqiao Road, #99, Nanhui District, Shanghai, 201315; 33 Mandeville Avenue, Fair Lawn, New Jersey 07410; 5-25 3rd Street, Fair Lawn, New Jersey 07410; 11 Westover Road, Verona, New Jersey 07044; 802 Yinghua Road, Bldg. 1, Apt. 202, Pudong, Shanghai 201204; 667 Zi Wei Road, Building 139, Apt. 1002, Pudong, Shanghai, 201203.

Nacionalidad o Domicilio: China y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2009/064810

Fecha: 09/11/09

Publicación Internacional No. WO 2010/055004 A1

Fecha: 20/05/10

⑥

Título (54) "ÁCIDOS NAFTILACÉTICOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 317/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

17/11/08

61/115,133

US

01/07/09

61/222,182

⑨

Comprobante de Pago No. 11-0021243

Fecha: 09-03-2011

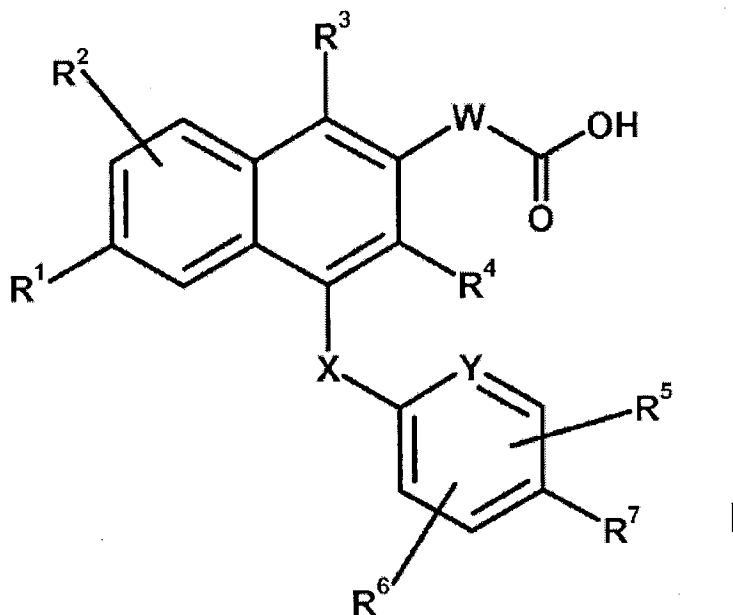
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y Opinión Escrita.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0021243

Bogotá D.C., Marzo 08 de 2011 - 06:32:01

RECIBIDO DE : LLOPEDA & CIA. S.A.

III 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VF PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	414995081	07/03/2011	26.246.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. REUTISTICO	CONCEPTO	VE. UUDITARIO	VE. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
			\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036992- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:25:27 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 221

Sed: Centro, Carrera 13 No. 37 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Comutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5370204 Línea: 012000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 8 de 2011 - 06:32:08

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

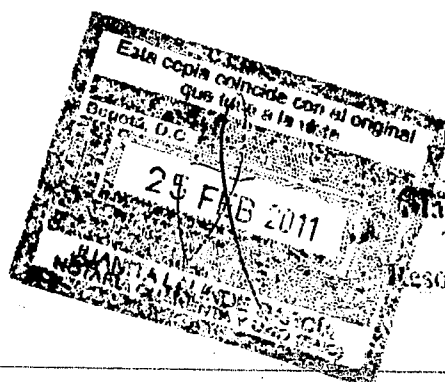
10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004



Maria Mercedes Uribechea T.
 Traductora Juramentada
 Resolución 10607/81 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

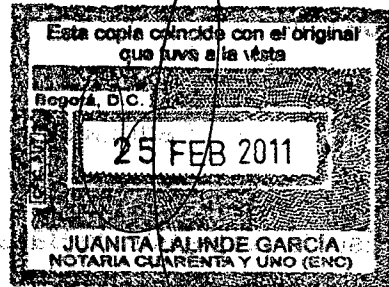
2004 SET -3 P 12:12

258651

Pamela Uncochea

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



Los abajo firmados, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOPEDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOPEDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOPEDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado



The undersigned, **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

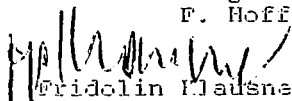
domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

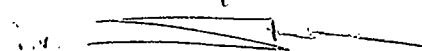
hereby appoint, **ALICIA LLOPEDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOPEDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOPEDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 12th day of February 2011.
F. Hoffmann-La Roche AG


Fridolin Klausner
Holder of procuration


Denise Sträbel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

En el día 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebela quien conozco y ambos ciudadanos y residentes suizos de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea Suiza, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).



Allg. Prot.

No. 20

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

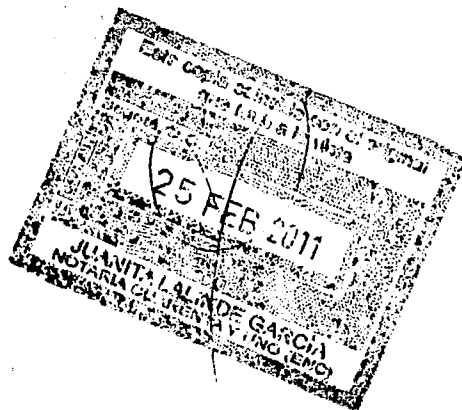
On this 17th day of August 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebela came both Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. Peter Kuster
Notar

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *Dr. ...*

3. in his/her function as *P. Kuster*

4. and certified by the seal of the *Grande*

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

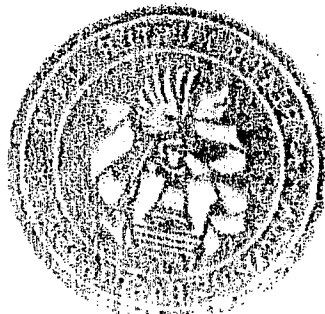
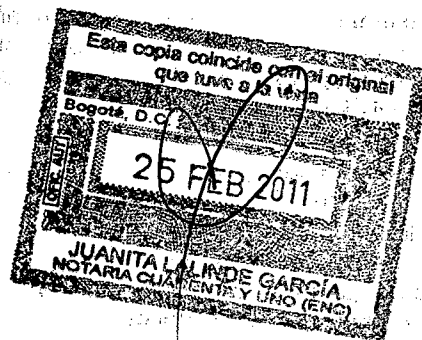
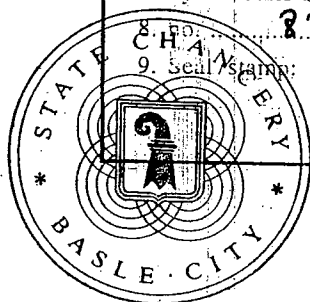
8835 / 15 976

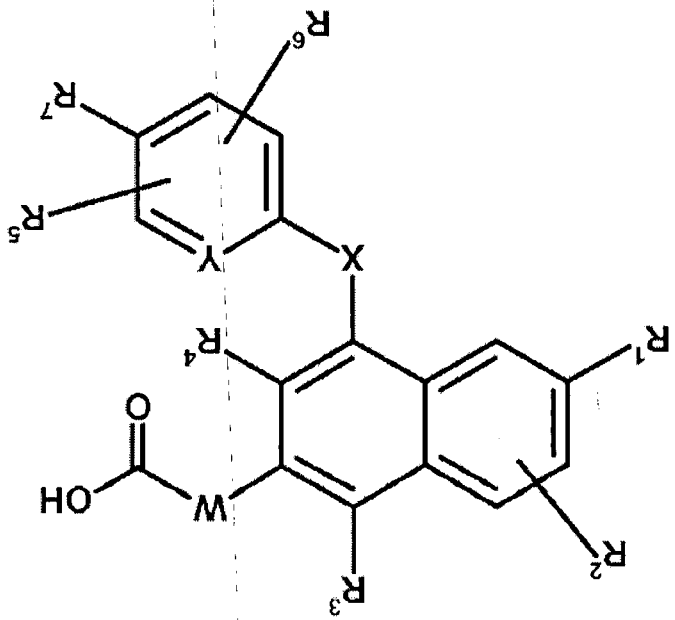
9. Seal / Stamp:

10. Signature:

[Signature]

Heddi Eggs





I

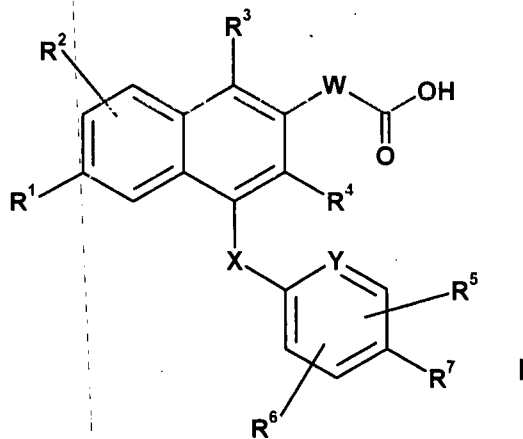
		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 25-03-11 (30) Prioridad (31) No. Prioridad 61/115,133 61/222,182 (32) Fecha 17-11-08 01-07-09 (33) País US US		(51) Int Cl: C07C 317/14 (71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (72) Inventor(es): CHEN, Li; FIROOZNI, Fariborz; GILLESPIE, Paul; HE, Yun; LIN, Tai-An; MERTZ, Eric; SO, Sung-Sau; YUN, Hong Ying y ZHANG, Zhenshan. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(05) Fecha límite inicio fase nacional: 17-06-11 (06) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 09-11-09 No. De solicitud: PCT/EP2009/064810		(37) Publicación internacional Fecha: 20-05-10 N° publicación: WO 2010/055004 A1	
(54) Título:		"ÁCIDOS NAFTILACÉTICOS"	

Resumen.-Reivindicación(es):

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de ácido naftilacético empleados como medicamentos para el tratamiento de desórdenes del sistema respiratorio

Resumen.-

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



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



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT ____ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 25-03-11

(51) Clasificación Internacional: C07C 317/14

(71) Solicitante(s): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

(72) Inventor(es): CHEN, Li; FIFCOZINIA, Fariborz; GILLESPIE, Paul; HE, Yun; LIN, Tai-An; MERTZ, Eric; SO, Sung-Sau; YUN, Hong Ying y ZHANG, Zhenshan.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) Pais
	61/115,133	17-11-08	US
	61/222,182	01-07-09	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 17-06-11

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 09-11-09

No. de solicitud: **PCT/EP2009/064810**

(87) Publicación internacional

Fecha: **20-05-10**

N° publicación: **WO 2010/055004 A1**

(54) Título: **ÁCIDOS NAFTILACÉTICOS**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

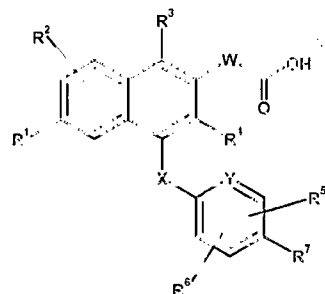
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 25-03-11	
(51) Clasificación Internacional: C07C 317/14			
(71) Solicitante(s): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG			
(72) Inventor(es): CHEN, Li; FIROOZNI, Fariborz; GILLESPIE, Paul; HE, Yun; LIN, Tai-An; MEPTZ, Eric; SO, Sung-Sau; TUN, Hong Ying y ZHANG, Zhenshan.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/115,133	17-11-08	US
	61/222,182	01-07-09	US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-06-11		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la sol. PCT		Fecha: 20-05-10	
Fecha de presentación de la solicitud: 08-11-09		No. Publicación: WO 2010/055004 A1	
No. de solicitud: PCT/EP2009/064810			



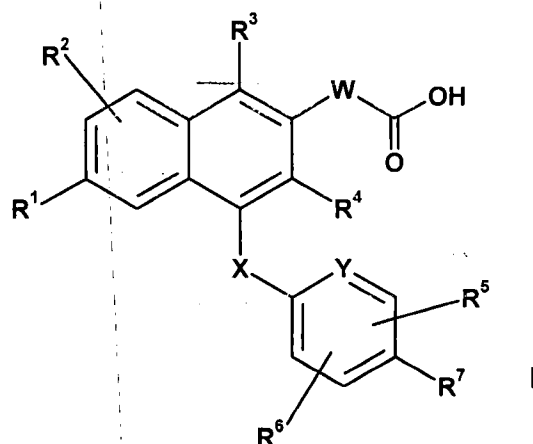
(54) Título: ÁCIDOS NAFTILACÉTICOS

(57) Resumen.-Reivindicación (es):

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de ácido naftilacético empleados como medicamentos para el tratamiento de desórdenes del sistema respiratorio

Resumen.-

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



y a sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el que W, X, Y y R1-R7 tienen los significados definidos en la descripción detallada y en las reivindicaciones. Además, la presente invención se refiere a métodos de obtención y uso de los compuestos de la fórmula I así como a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos. Los compuestos de la fórmula I son antagonistas o agonistas parciales del receptor CPTH2 y pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos asociados con este receptor, por ejemplo el asma.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 24819 WO	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2003/064810	International filing date (day/month/year) 09/11/2009	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 17/11/2003
Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG		

This International search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the rectification of an obvious mistake authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 39.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the drawings,

- a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2009/064810

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C317/14 C07C317/22 C07C317/36 C07D213/71 C07D295/26
A61K31/435 A61K31/185 A61P11/06 A61P17/00 A61P37/00
A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07C C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 1 939 175 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 2 July 2008 (2008-07-02) paragraphs [0003], [0005], [0068] claims 1, 5, 27, 31-34 -----	1-15, 23-24 16-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

22 January 2010

Date of mailing of the international search report

03/02/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-5016

Authorized officer

Brandstetter, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2009/064810

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1939175	A1	02-07-2008	
		AU 2006296004 A1	05-04-2007
		BR PI0616574 A2	24-11-2009
		CA 2621310 A1	05-04-2007
		WO 2007037187 A1	05-04-2007
		JP 4366443 B2	18-11-2009
		JP 2009161551 A	23-07-2009
		JP 4366444 B2	18-11-2009
		JP 2009161552 A	23-07-2009
		KR 20080050436 A	05-06-2008

(43) International Publication Date
20 May 2010 (20.05.2010)(10) International Publication Number
WO 2010/055004 A1

PCT

(51) International Patent Classification:

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

(21) International Application Number:

PCT/EP2009/064810

(22) International Filing Date:

9 November 2009 (09.11.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/115,133 17 November 2008 (17.11.2008) US
61/222,182 1 July 2009 (01.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): F. HOFFMANN-LA ROCHE AG [CH/CH]; Grenzachstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHEN, Li [CH/CH]; Dongjiao State Guest Hotel A18, No. 1300 Jinke Road, Shanghai, 201202 (CH). FIROOZNA, Faribaz [US/US]; 9 Pierson Lane, Florham Park, New Jersey 07932 (US). GILLESPIE, Paul [GE/US]; 739 Tamaque Way, Westfield, New Jersey 07090 (US). HE, Yun [US/CH]; 1298 Kangqiao Road, #99, Hanhui District, Shanghai, 201315 (CN). LIN, Tai-An [US/US]; 33 Mandeville Avenue, Pequannock, New Jersey 07440

(US). MERTZ, Eric [US/US]; 5-25 3rd Street, Fair Lawn, New Jersey 07410 (US). SO, Sung-Sau [US/US]; 11 Westover Road, Verona, New Jersey 07044 (US). YUN, HongYing [CH/CH]; 302 Yinghua Road, Bldg. 1, Apt. 202, Shanghai, 201204 (CN). ZHANG, Zhenshan [CH/CH]; 667 Zi Wei Road, Building 129, Apt 1002, Pudong, Shanghai, 201203 (CN).

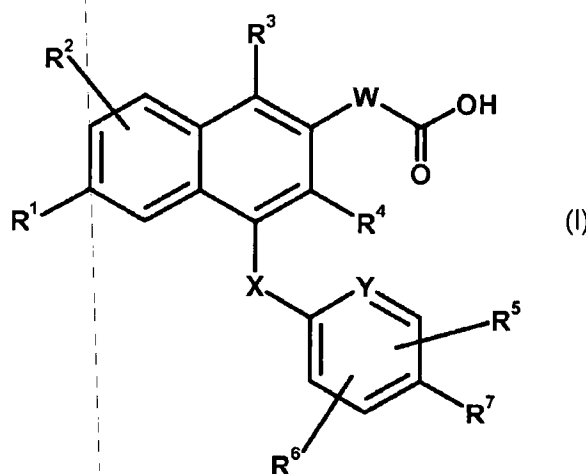
(74) Agent: HEIROTH, Ulrike; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BE, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD, GH, GM, GT, HN, HP, HU, IE, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: NAPHTHYLACETIC ACIDS



(57) Abstract: The invention is concerned with the compounds of formula I, and pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, wherein W, X, Y, and R¹-R⁷ are defined in the detailed description and claims. In addition, the present invention relates to methods of manufacturing and using the compounds of formula I as well as pharmaceutical compositions containing such compounds. The compounds of formula I are antagonistic or partial agonists at the CRTH2 receptor and may be useful in treating diseases and disorders associated with that receptor such as asthma.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
see form PCT/ISA/220

PCT

17. 9. 10 b.
WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220 24313

FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
--

International application No. PCT/EP2008/064810	International filing date (day/month/year) 09.11.2008	Priority date (day/month/year) 17.11.2008
--	--	--

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC II JV, C07C317/14 C07C317/22 C07C317/36 C07D213/71 C07D295/26 A61K31/435 A61K31/185 A61P11/06 A61P17/00 A61P37/00 A61P11/00

Applicant F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

1. This opinion contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application 2. FURTHER ACTION If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 60.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered. If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later. For further options, see Form PCT/ISA/220. 3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.
--

Name and mailing address of the ISA:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4423	Date of completion of this opinion see form PCT/ISA/210	Authorized Officer Brandstetter, T Telephone No. +49 89 2369-5847 
---	---	--

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/064810

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material:

- ☐ a sequence listing
- ☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material:

- ☐ on paper
- ☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing:

- ☐ contained in the international application as filed.
- ☐ filed together with the international application in electronic form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/EP2009/064810

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 25

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 25 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2009/064810

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43b/s.1(a)(i) with regard to novelty, Inventive step or
Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>16-22</u>
	No: Claims	<u>1-15, 23-24</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-24</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 25 relies on references to the description in respect to all its technical features (a so-called omnibus claim) and does not meet the requirements of Article 6 PCT and Rule 6.2(a) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

Reference is made to the following document:

D1 EP 1 939 175 A1 (SHIONOGI & CO [JP]) 2 July 2008

1 Novelty

1.1 The present application refers to substituted (naphthalene-2-yl)alkyl carboxylic acids, pharmaceutical compositions comprising them and their medical use to treat diseases such as asthma. The compounds are PGD2 receptor (CRTH2) antagonists or partial agonists.

1.2 The document D1 discloses (the references in parentheses applying to this document) compounds of formula I and II (claims 1 and 5), pharmaceutical compositions comprising them (claim 27) and their medical use to treat diseases such as asthma (claims 31-34). The compounds are PGD2 receptor antagonists (claim 1).

Formulae I or II of D1 overlap with formula I of the present application if the residues of the latter are selected as follows: X is O, NH, N(CH₃), or S; Y is N; R⁷ is SO₂R⁸; and R⁸ is optionally substituted phenyl (overlap of Markush formulae).

The subject matter which falls into the overlap of Markush formulae as defined above consist in a selection of (naphthalene-2-yl)alkyl carboxylic acids from the broader defined compounds of formulae I and II disclosed in D1 for the same use. The selection is narrow (R¹ can only be carboxyl, ring C can only be naphthalene, R⁷ can only be SO₂R⁸, R⁸ can only be optionally substituted phenyl) and specific compounds which fall into the overlap of Markush formulae have not been disclosed in D1. The selection can therefore be regarded as novel, and the subject matter of present claim 1 is therefore new.

1.3 Claims 2-20 are dependent on claim 1 and their subject-matter is therefore also new.

- 1.4 Independent claims 21-24 refer to said new compounds and their subject-matter is therefore also new.
- 2 Inventive step
- 2.1 The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of the present application, and discloses compounds of formula I and II.
- 2.2 The subject matter which falls into the overlap of Markush formulae as defined above consist in a selection of (naphthalene-2-yl)alkyl carboxylic acids from the broader defined compounds of formulae I and II disclosed in document D1 for the same use (see paragraph 1.2). Such a selection can only be regarded as inventive if the compounds of formula I present unexpected effects or properties in relation to the rest of compounds (e.g. compound I-26 on p. 83 of D1). Since no such effects or properties are indicated and supported in the application, the subject-matter of claims 1-15 and 23-24 which falls into said overlap of Markush formulae does not involve an inventive step within the meaning of Article 33(3) PCT.
- 2.3 The compounds according to claims 16-22 differ from the known PGD2 receptor antagonists of D1 in their structure.
- 2.4 The problem to be solved by the compounds of claims 16-22 may therefore be regarded as the provision of alternative PGD2 receptor antagonists for the treatment of diseases such as asthma. It has been solved by the compounds of examples 1-1 to 22-1 which bind to the human CRTH2 receptor (see p. 139-142).
- 2.5 The solution to this problem proposed in claims 16-22 of the present application is considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reasons: Compounds according to claims 16-22 have neither been proposed in the prior art as PGD2 receptor antagonists nor was there any hint that compounds of formula II of D1 which lack the aromatic ring A would still show the desired activity.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

- 3 The application does not meet the requirements of Article 6 PCT, because claims 1 and 22 are not clear.
- 3.1 The relative term "lower" employed in claim 1 has no well recognized meaning and renders unclear the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the subject-matter for which protection is sought unclear (Article 6 PCT).

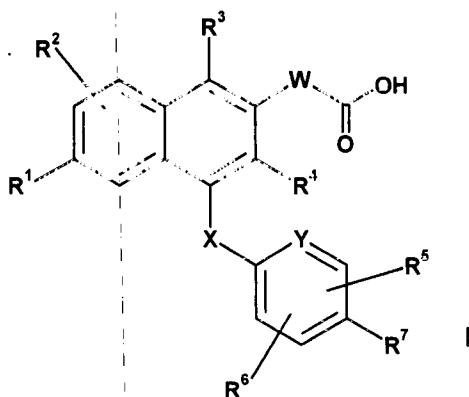
The fact that there is an explicit disclosure of the meaning of such term in the description (on p. 3, lines 7-11) is not sufficient since the claims have to be clear in themselves.

- 3.2 The term "pharmaceutically acceptable ester" in claims 1 and 22 renders their scope unclear, since it is not known to the skilled reader which structures are intended to be encompassed by this term. For the search and the opinion on inventive step it has been interpreted as methyl and ethyl esters of the carboxylic acid moiety connected to W of formula I (see definition on page 5, lines 8-9).
- 4 Claim 22 is formulated as independent product claim, but contains all features of claim 1. However any claim which includes all features of one or more other claims (dependent claim) shall do so by reference. Claim 22 does therefore not comply with Rule 6.4(a) PCT.

Ácidos naftilacéticos

Resumen-Objeto y Finaliad de la invención

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



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

Sector: Compuestos heterocíclicos derivados de ácido naftilacético empleados como medicamentos para el tratamiento de desórdenes del sistema respiratorio

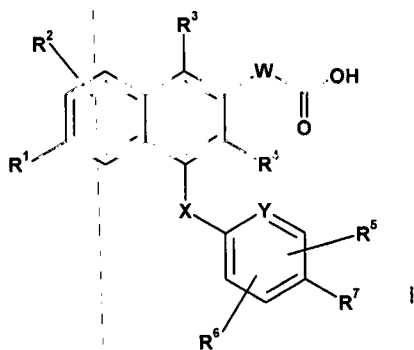
Ácidos naftilacéticos

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

La prostaglandina D₂ (PGD₂) es el principal prostanoides producido en los mastocitos activados y se considera que interviene en la patogénesis de enfermedades alérgicas, por ejemplo el asma alérgica y la dermatitis atópica. La molécula
10 quimioatrayente homóloga de receptor, expresada en células "helper T" de tipo 2 (CRTH2), es uno de los receptores de la prostaglandina D₂ y se expresa en las células efectoras que intervienen en la inflamación alérgica, por ejemplo en las células de "helper T" de tipo 2 (Th2), en los eosinófilos y
15 en los basófilos (Nagata y col., FEBS Lett. 459, 195-199, 1999). Se ha demostrado que median la quimiotaxis estimulada por PGD₂ de las células Th2, los eosinófilos y los basófilos (Hirai y col., J. Exp. Med. 193, 255-261, 2001). Además, el CRTH2 media en el estallido respiratorio y la desgranulación
20 de los eosinófilos (Gervais y col., J. Allergy Clin. Immunol. 108, 982-988, 2001), induce la producción de citoquinas proinflamatorias en las células Th2 (Xue y col., J. Immunol. 175, 6531-6536) e intensifica la liberación de histamina en los basófilos (Yoshimura-Uchiyama y col., Clin. Exp. Allergy
25 34, 1283-1290). Ya se sabe que las variantes de secuencia del gen que codifica a la CRTH2, que influyen de forma diferencial en la estabilidad de su mRNA, están asociadas con el asma (Huang y col., Hum. Mol. Genet. 13, 2691-2697, 2004). La

severidad de la dermatitis atópica se ha relacionado también con los números elevados de células T en circulación, que expresan el CRTH2 (Cosmi y col., Eur. J. Immunol. 30, 2972-2979, 2000). Estos hallazgos sugieren que el CRTH2 desempeña un rol proinflamatorio en enfermedades alérgicas. Por consiguiente, los antagonistas o agonistas parciales del CRTH2 son útiles para tratar trastornos tales como el asma, inflamación alérgica, COPD, rinitis alérgica y dermatitis atópica.

La invención se refiere a compuestos de la fórmula I:



10

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

15

20

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

El término "resto" indica un átomo o un grupo de átomos
5 unidos químicamente, que está unido a otro átomo o molécula con uno o más enlaces químicos, de este modo pasa a formar parte de dicha molécula. Por ejemplo, las variables R^1 - R^7 de la fórmula I indican restos que están unidos a la estructura central de la fórmula I mediante un enlace covalente.

10 En cuanto a un resto concreto que tenga uno o más átomos de hidrógeno, el término "sustituido" indica el hecho de que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de dicho resto se ha reemplazado por otro sustituyente o resto. Por ejemplo, el término "alquilo inferior sustituido por haló-
15 geno" indica que uno o más átomos de hidrógeno del alquilo inferior (que se define a continuación) se han reemplazado por uno o más restos halógeno (p.ej. trifluormetilo, difluormetilo, fluormetilo, clorometilo, etc.).

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

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

El término "alquilo inferior" indica un resto alquilo que tiene de 1 a 7 átomos de carbono. En formas de ejecución

concretas, el alquilo inferior tiene de 1 a 4 átomos de carbono y en otras formas de ejecución particulares, el alquilo inferior tiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo inferior incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y tert-butilo.

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

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

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

El término "heteroátomo" indica un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre.

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

de heterocicloalquilo inferior incluyen al piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo y morfolinilo.

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

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

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

El término "halógeno" indica un resto de flúor, cloro, bromo o yodo.

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

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

El término "sales farmacéuticamente aceptables" indica aquellas sales, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres y que

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

25 Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención pueden estar presentes además en forma de ésteres farmacéuticamente aceptables (es

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

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

tir en forma de enantiómero individual o en forma de mezcla de tales enantiómeros. Un mezcla que contenga partes iguales de los enantiómeros se llama "mezcla racémica".

La expresión "una cantidad terapéuticamente eficaz" de
5 un compuesto significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de una enfermedad o para prolongar la supervivencia del sujeto tratado. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz ya es conocida por los expertos. La cantidad o dosifi-
10 cación terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios márgenes y puede determinarse de una manera ya conocida en la técnica. Tal dosificación deberá ajustarse a los requisitos individuales de cada caso particular, incluyendo el o los compuestos
15 concretos administrados, la vía de administración, el estado patológico a tratar, así como el paciente a tratar. En general, en el caso de la administración oral o parenteral a adultos humanos, que pesen aproximadamente 70 kg, podría ser apropiada una dosis diaria de 0,1 mg a 5.000 mg, de 1 mg a
20 1.000 mg o de 1 mg a 100 mg, aunque los límites inferior y superior podrán rebasarse, si se considera indicado. La dosis diaria puede administrarse de una sola vez o dividirse en varias subdosis, o en el caso de la administración parente-
ral, podrá aplicarse en forma de infusión continua.

25 El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se emplea para indicar cualquier material compatible con la administración farmacéutica, incluyendo a los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos

y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y demás materiales y compuestos compatibles con la administración farmacéutica. Excepto en el caso, en el que un medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto
5 activo, se contempla la utilización de los mismos para las composiciones de la invención. Además pueden incorporarse a las composiciones compuestos activos suplementarios.

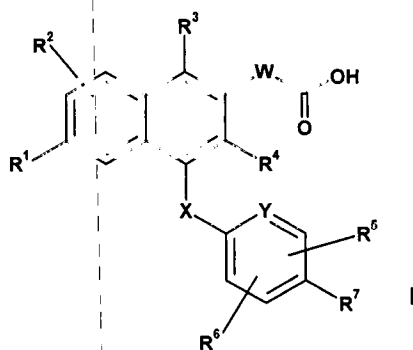
Los vehículos farmacéuticos útiles para la obtención de las presentes composiciones pueden ser sólidos, líquidos o
10 gaseosos; por consiguiente, las composiciones pueden adoptar la forma de tabletas, píldoras, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones recubiertas entéricamente o protegidas de otros modos (p.ej. unión a resinas de intercambio iónico o empaquetado en vesículas de lípidos-proteínas), formulaciones
15 de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles y similares. El vehículo puede elegirse entre varios aceites, incluidos los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, p.ej. el aceite de caca-hueta, aceite de soja, aceites minerales, aceite de sésamo y
20 similares. Los vehículos líquidos preferidos son el agua, la solución salina isotónica, la dextrosa acuosa y los glicoles, en especial para soluciones inyectables deberán ser isotónicos con la sangre. Por ejemplo, las formulaciones para la administración intravenosa constan de soluciones acuosas
25 estériles del o de los ingredientes activos, que se preparan disolviendo el o los ingredientes activos sólidos en agua para formar una solución acuosa y después esterilizando la solución. Los excipientes farmacéuticos idóneos incluyen el

almidón, la celulosa, el talco, la glucosa, la lactosa, el talco, la gelatina, la malta, el arroz, la harina, la creta, la sílice, el estearato magnésico, el estearato sódico, el monoestearato de glicerina, el cloruro sódico, la leche
5 desnatada en polvo, la glicerina, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Se pueden incorporar a las composiciones los aditivos farmacéuticos convencionales, como son los conservantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, sales para ajustar la presión osmótica, tam-
10 pones y similares. Los vehículos farmacéuticos idóneos y su formulación se describen en el manual Remington's Pharmaceutical Sciences, coordinado por E.W. Martin. En cualquier caso, tales composiciones contendrán una cantidad eficaz del compuesto activo junto con un vehículo adecuado para poder
15 fabricar una forma de dosificación apropiada que pueda administrarse correctamente al paciente receptor.

En la puesta en práctica del método de la presente invención, se administra una cantidad eficaz de los compuestos de esta invención o de una combinación de compuestos de esta
20 invención o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable de los mismos, por cualquier método usual y aceptable ya conocido en la técnica, a título individual o en combinación. Los compuestos o composiciones pueden administrarse, pues, por vía oral (p.ej. en la cavidad bucal), sublingual, parenteral
25 (p.ej. intramuscular, intravenosa o subcutánea), rectal (p.ej. con supositorios o lavativas), transdermal (p.ej. electroporación de la piel) o por inhalación (p.ej. con un aerosol) y en una forma de dosificación sólida, líquida o

gaseosa, incluidas las tabletas y las suspensiones. La administración puede realizarse con una forma de dosificación unitaria en terapia continua o en terapia monodosis, a discreción. La composición terapéutica puede presentarse también en forma de emulsión o dispersión en aceite, en combinación con una sal lipófila, por ejemplo la sal del ácido pamoico, o en forma de composición biodegradable de liberación sostenida para el caso de la administración subcutánea o intramuscular.

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



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

W es CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CH}_2$, $\text{C(H)(CH}_3\text{)}$, $\text{CH}_2\text{-C(H)(CH}_3\text{)}$ o $\text{C(H)(CH}_3\text{)-CH}_2$;

X se elige entre el grupo formado por:

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

Y es carbono o nitrógeno;

R¹ se elige entre el grupo formado por:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) metilo opcionalmente sustituido por flúor, (4) alcoxi inferior opcionalmente

sustituido por flúor, (5) ciano y (6) alquilsulfonilo inferior;

R² es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior;

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

R⁴ se elige entre el grupo formado por:

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor, (4) cicloalquilo inferior y (5) etenilo;

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

(1) hidrógeno, (2) halógeno, (3) alquilo inferior, (4) ciano y (5) cicloalquilo inferior;

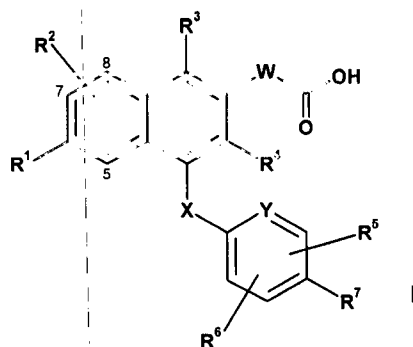
R⁷ es ciano o S(O)₂-R⁸, en el que R⁸ se elige entre el grupo

15 formado por:

(1) alquilo inferior, (2) cicloalquilo inferior, (3) fenilo opcionalmente sustituido por (a) halógeno, (b) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor, o (c) alcoxi inferior; (4) alquilamino inferior, (5) di(alquilo inferior)-amino, (6) heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o (alcoxi inferior)-carbonilo y (7) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

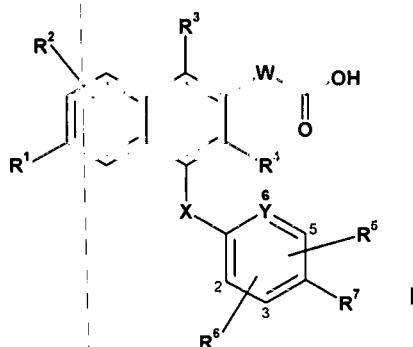
20 A menos que se indique otra cosa, el resto R² de la fórmula I (o de cualquier otra fórmula del subgrupo de la fórmula I) está unido a un átomo de carbono de la estructura del núcleo naftaleno en la posición 5, 7 ó 8 en lugar de un átomo de hidrógeno que en los demás casos está unido a dicho

átomo de carbono (y cuando está ausente se sustituye por R²),
dichas posiciones se indican del modo siguiente:



En una forma particular de ejecución, la presente in-
5 vención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una
fórmula perteneciente a un subgrupo de la fórmula I (y a las
sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos),
en la que R² está unido a la estructura del núcleo naftaleno
por la posición 5 ó 7 (dichas posiciones son las que se han
10 marcado previamente).

A menos que se indique otra cosa, los restos R⁵ y R⁶
(con independencia entre sí) están unidos a uno de los átomos
de carbono del anillo que contiene Y de la fórmula I (o de
una fórmula perteneciente a un subgrupo de la fórmula I) en
15 las posiciones 2, 3, 5 ó 6 en lugar de un átomo de hidrógeno
que en los demás casos está unido a dicho átomo de carbono (y
está ausente cuando está sustituido por R⁵ o R⁶), dichas
posiciones se indican a continuación, con la condición de que
R⁵ y R⁶ no estén unidos simultáneamente al mismo átomo de
20 carbono y no estén unidos a Y, cuando Y es un nitrógeno:



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

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

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

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o una fórmula del subgrupo de la fórmula I (y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos), en la que R^5 y R^6 están
5 unidos a átomos de carbono del anillo que contiene a Y en las posiciones 2 y 6, cuando Y es carbono (dichas posiciones 2 y 6 son las indicadas previamente).

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

En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres
15 farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es $C(H)_2$.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la
20 que W es $C(H)_2-C(H)_2$.

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

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

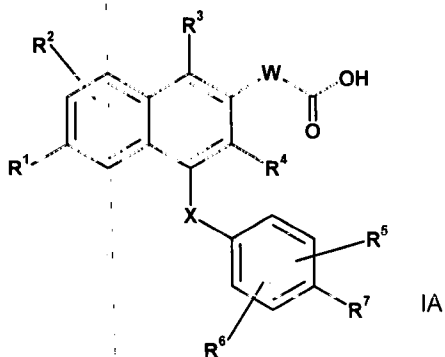
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S, S(O) o S(O)₂.

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

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

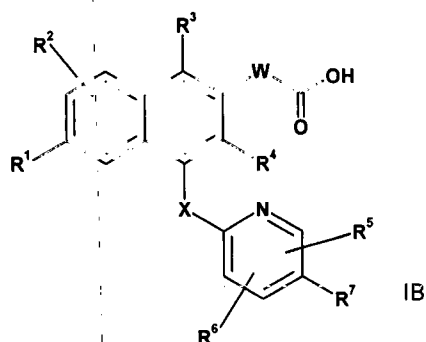
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales
15 o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que X es S(O)₂.

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



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

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



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

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

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

En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales

o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 es halógeno.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales
5 o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 es cloro o flúor.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la
10 que R^1 es cloro.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^1 es flúor.

15 En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es hidrógeno.

En una forma más especial de ejecución, la presente
20 invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es flúor.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales
25 o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es cloro.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales

o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es metilo.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales
5 o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^2 es metoxi.

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la
10 que R^1 es flúor y R^2 es hidrógeno.

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

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

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

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

En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres

farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^4 es hidrógeno, flúor, metilo, etilo, etenilo o ciclopropilo.

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

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

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

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

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

25 En otra forma de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 , con independencia entre sí se eligen entre el grupo for-

mado por: (1) hidrógeno, (2) flúor, (3) cloro, (4) metilo, (5) etilo, (6) ciclopropilo y (7) ciano.

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

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

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

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

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

En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o

ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^5 y R^6 no son ambos ciano.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

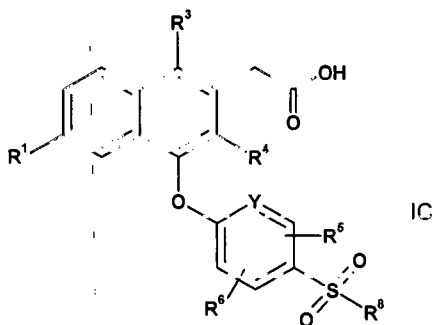
(1) metilo, (2) etilo, (3) isopropilo, (4) butilo, (5) dimetilamino, (6) dietilamino, (7) pirrolidin-1-ilo, (8) 4-metil-piperazin-1-ilo y (9) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

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

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

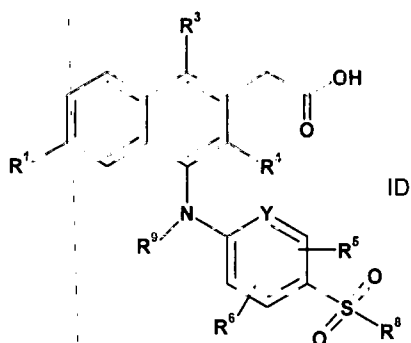
En una forma más especial de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 es etilo.

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



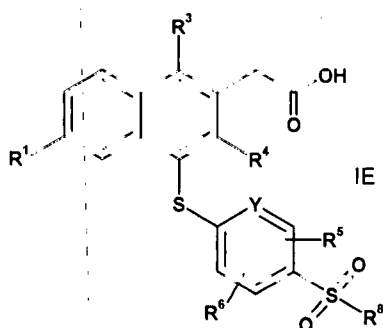
en la que Y, R^1 , R^3-R^6 y R^8 tienen los significados definidos para la fórmula I.

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



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

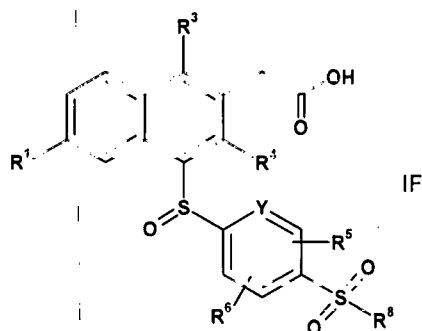
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂, X es S, R² es hidrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸, representada en la siguiente fórmula IE (un subgrupo de la fórmula I):



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

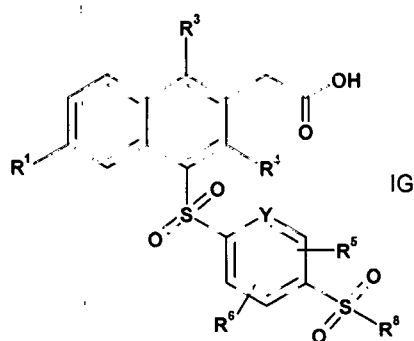
En otra forma particular de ejecución, la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula I o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que W es C(H)₂, X es S(O), R² es hidrógeno y R⁷ es S(O)₂-R⁸,

representada en la siguiente fórmula IF (un subgrupo de la fórmula I):



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

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



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

15 En una forma más específica de ejecución, la presente
invencción se refiere a un compuesto de la fórmula I elegido

entre el grupo formado por:

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

ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-
5 acético;

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

ácido [6-fluor-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-
il]-acético;

10 ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-
il]-acético;

ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-naftalen-
2-il]-acético;

ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-naftalen-
15 2-il]-acético;

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

ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-
2-il]-acético;

20 ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-
naftalen-2-il]-acético;

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

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

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

- ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético;
- 5 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluormetil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluormetil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluormetoxi-
- 10 naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-trifluormetoxi-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-7-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- 15 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluor-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6,7-dimetoxi-naftalen-2-
- 20 il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 25 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 5 ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-
- 10 naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 15 ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-
- 20 naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(2,5-difluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(3-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 25 ácido [4-(4-etanosulfonil-3-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [4-(3-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 5 ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido {4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético;
- 10 ácido [4-(5-cloro-4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-5-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 15 ácido [4-(4-ciclopentanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido {6-fluor-4-[4-(4-fluor-bencenosulfonil)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético;
- ácido [4-(4-bencenosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 20 ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido {6-fluor-4-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-fenoxi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético;
- 25 ácido {4-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético;
- ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 5 ácido [4-(5-etanosulfonil-3-metil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-dimetilsulfamoyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-nafta-
- 10 len-2-il]-acético;
- ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido [4-(4-dietilsulfamoyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 15 ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(morfolina-4-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido {4-[4-(4,4-difluor-piperidina-1-sulfonil)-fenoxi]-6-
- 20 fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético;
- ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético;
- ácido [4-(4-ciano-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- 25 ácido [6-cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético;

- ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-
acético;
- ácido [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-
naftalen-2-il]-acético;
- 5 ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-
naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-
naftalen-2-il]-acético;
- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-
10 naftalen-2-il]-acético;
- ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-
2-il]-propiónico;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-
il]-acético;
- 15 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-
naftalen-2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-
il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfinil)-naftalen-
20 2-il]-acético;
- ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfonil)-naftalen-
2-il]-acético;
- ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-
2-il]-acético;
- 25 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-
2-il]-acético;
- ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-
2-il]-acético;

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

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

- 20 ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético
- ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-
- 25 2-il]-acético
- ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético

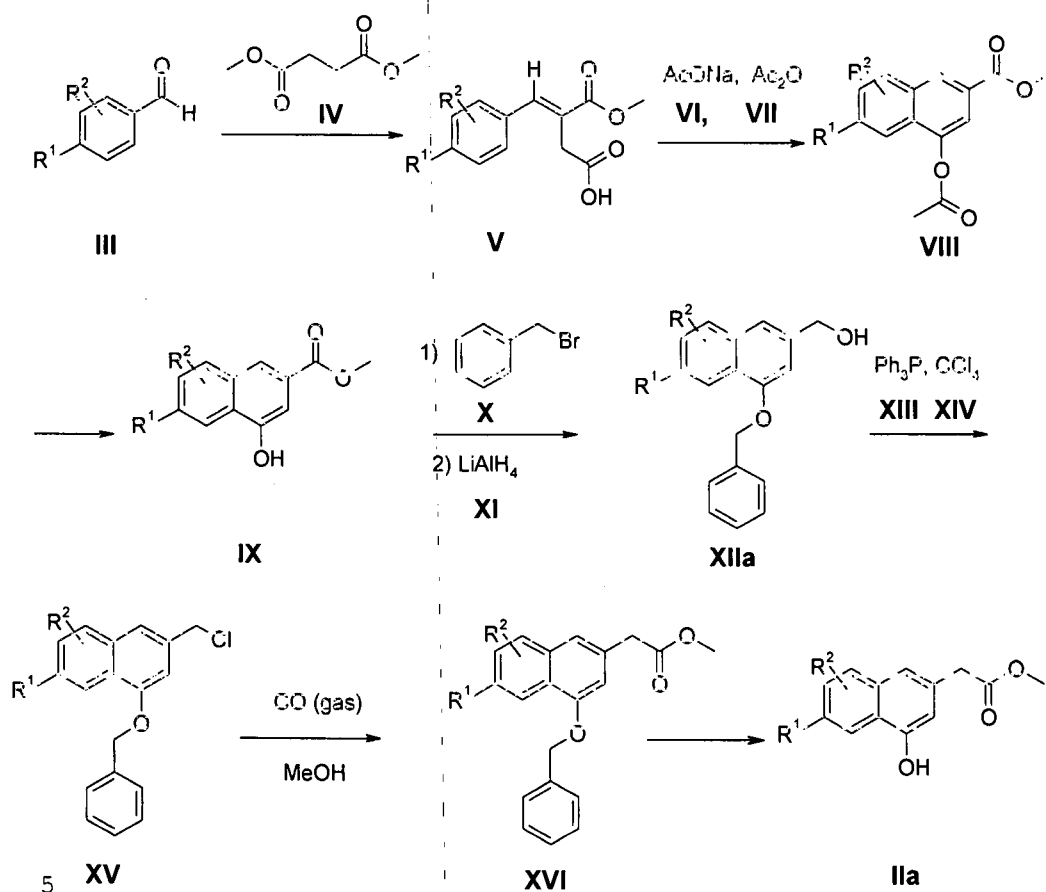
- ácido [4-(4-etanosulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- 5 ácido {4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético
- ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- 10 ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- ácido [4-(4-dimetilsulfamoyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- 15 ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético
- ácido [4-(4-dietilsulfamoyl-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
- ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético
- 20 ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-aza-espiro[3.3]heptano-6-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético.

Síntesis general de compuestos según la invención

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cualquier método convencional. Los procesos idóneos para la síntesis de estos compuestos se describen en los ejemplos. En general, los compuestos de la fórmula I pueden obtenerse con arreglo a los esquemas que se describen a

continuación. A menos que se indique otra cosa, las variables W, X, Y y de R¹ a R⁸ tienen los significados definidos antes para el grupo de la fórmula I.

Esquema 1



Los compuestos intermedios clave de la fórmula IIa pueden obtenerse con arreglo al esquema 1. En este proceso, por una reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos III y el succinato de dimetilo (IV) se obtienen los ácidos insaturados V, que después se someten a ciclación en presencia de acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII),

obteniéndose los compuestos VIII. Después se convierten los derivados nafataleno VIII en los correspondientes análogos hidroxilo IX por una reacción de desacetilación. El tratamiento de los derivados hidroxilo IX con bromuro de bencilo (X) y la posterior reducción con hidruro de litio y aluminio (XI) permiten obtener los alcoholes XIIa. Después se convierten los compuestos XIIa en los correspondientes compuestos intermedios clorados XV por tratamiento con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV). La conversión de los cloruros XV en los ésteres metílicos XVI puede realizarse por una reacción de carbonilación catalizada con paladio en metanol. Por hidrogenólisis de los compuestos XVI se obtienen los compuestos intermedios IIa.

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

La ciclación de los ácidos insaturados V, para obtener los derivados nafataleno VIII, puede realizarse por tratamiento de los ácidos insaturados V con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) a una temperatura entre temperatura ambiente y 140°C durante 0,5 - 12 horas (referencias: Boger,

D.L. y col., J. Org. Chem. 61, 4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004).

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

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

Por reducción de los anteriores éteres bencilicos con hidruro de litio y aluminio (XI) se obtienen los alcoholes XIIa. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante varias horas (referencia: Chan, W.K. y col., J. Med. Chem. 39, 3756-3768, 1996).

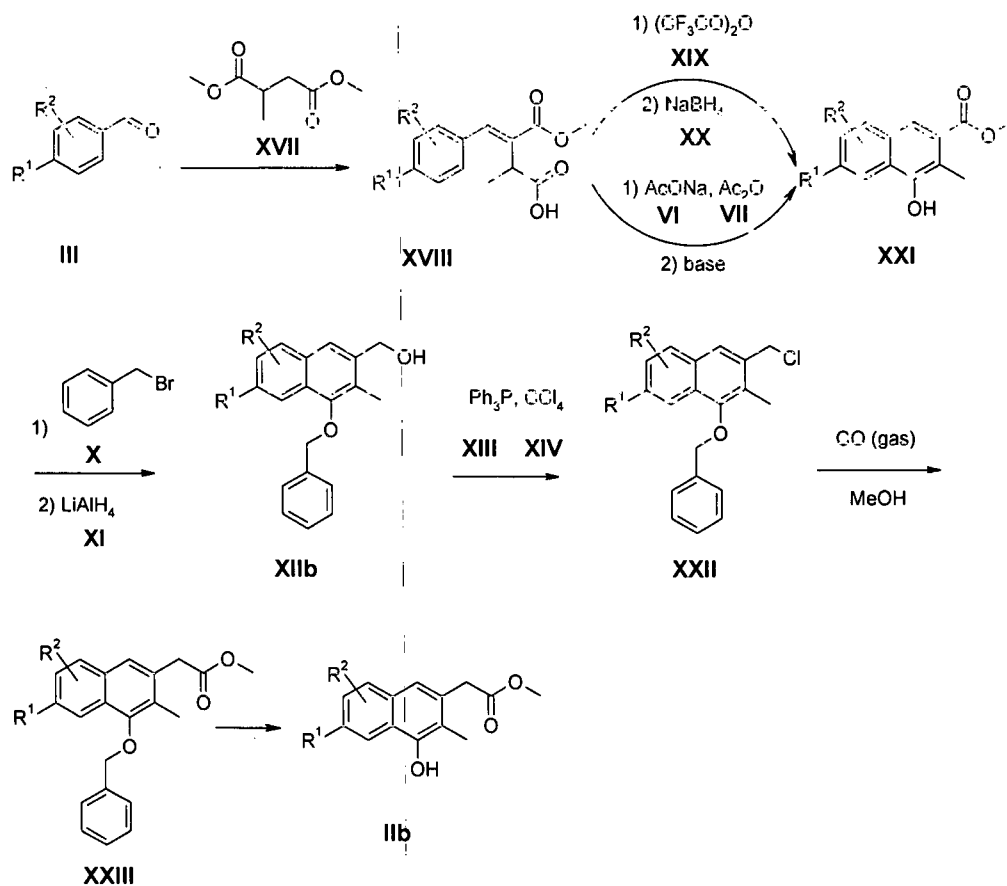
Los compuestos intermedios XV pueden obtenerse por tratamiento de los alcoholes XIIa con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV) en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tolueno, acetonitrilo, diclorometano,

N,N-dimetilformamida o tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

La conversión de los compuestos intermedios XV en los
5 ésteres metílicos XVI puede realizarse por una reacción de
carbonilación catalizada con paladio con una presión de 1
atmósfera de monóxido de carbono en metanol. La reacción
puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio,
por ejemplo el bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II)
10 $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2)$, el acetato de paladio (II) $(\text{Pd}(\text{OAc})_2)$, el
tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) $(\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4)$ o el tris-
(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) $(\text{Pd}_2(\text{dba})_3)$, en presencia
o ausencia de un ligando fosfina, por ejemplo la triciclohe-
xilfosfina o trifenilfosfina, a una temperatura entre tempe-
15 ratura ambiente y 90°C durante un tiempo comprendido entre 10
minutos y varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J.
Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

Por hidrogenólisis de los éteres bencílicos XVI se
obtienen los compuestos intermedios IIa. La reacción puede
20 efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con
una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente
orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a tem-
peratura ambiente durante varias horas. Nótese que la hidro-
genólisis de los éteres bencílicos XVI, en los que R^1 es Cl o
25 Br, puede proporcionar el compuesto IIa, en el que R^1 se haya
reducido a H, si las hidrogenaciones se realizan en presencia
de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmós-
fera de hidrógeno durante un período de reacción prolongado.

Esquema 2



Los compuestos intermedios clave de la fórmula IIb
 5 pueden obtenerse con arreglo al esquema 2. En este proceso,
 la reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos
 III y el 2-metil-succinato de dimetilo (XVII) permite obtener
 los ácidos insaturados XVIII. Por ciclación de los ácidos in-
 saturados XVIII empleando el anhídrido trifluoracético (XIX),
 10 y posterior reducción de los mismos se obtienen los compues-
 tos XXI. Como alternativa, los compuestos XXI pueden obte-
 nerse por tratamiento de los ácidos insaturados XVIII con

acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) y posterior tratamiento con una base. Por tratamiento de los derivados hidroxilo XXI con bromuro de bencilo (X) y posterior reducción de los mismos se obtienen los alcoholes XIIb.

- 5 Después se convierten los alcoholes XIIb en los correspondientes cloruros XXII por tratamiento con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV). Los cloruros XXII pueden convertirse en los ésteres XXIII por una reacción de carbonilación catalizada con paladio en metanol. Por hidrogenólisis de los compuestos XXIII se obtienen los compuestos intermedios IIb.
- 10

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

15

20

Los derivados nafataleno XXI pueden obtenerse por una reacción de ciclación y después una reducción. La ciclación de los ácidos insaturados XVIII puede realizarse por tratamiento con anhídrido trifluoroacético (XIX) y trietilamina en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano o diclorometano, a temperatura ambiente. La posterior reducción

25

con borhidruro sódico (XX) puede realizarse en un disolvente alcohólico, por ejemplo metanol, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente (referencia: Fuganti, C. y col., J. Chem. Res. (S) 638-639, 1998).

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

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

Por reducción de los grupos éster de los anteriores éteres de bencilo con hidruro de litio y aluminio (XI) se

obtienen los alcoholes XIIb. La reacción puede efectuarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, durante varias 5 horas.

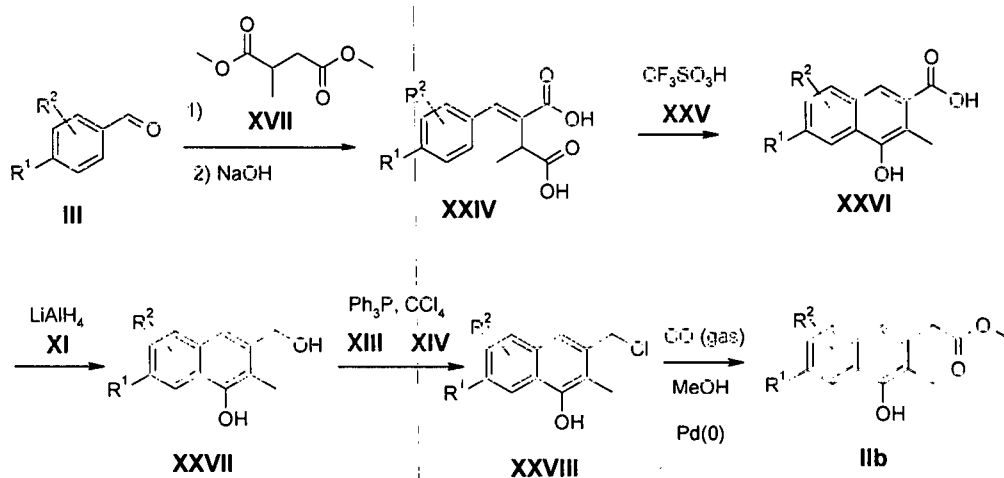
La reacción de los alcoholes XIIb con trifenilfosfina (XIII) y tetracloruro de carbono (XIV) puede realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o diclorometano, 10 a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

La conversión de los cloruros XXII en los ésteres de metilo XXIII puede realizarse por una reacción de carboni- 15 lación catalizada con paladio, con una presión de 1 atmósfera de monóxido de carbono en metanol. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$), acetato de paladio (II) ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), tetrakis(trifenilfosfi- 20 na)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), o tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0) ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$), en presencia o ausencia de un ligando fosfina, por ejemplo la triciclohexilfosfina o la trifenilfosfina, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C, durante un tiempo comprendido entre 10 minutos y varias 25 horas (referencia: Kozhinov, D.V. y col., J. Org. Chem. 69, 1378-1379, 2004).

Por hidrogenólisis de los éteres de bencilo XXIII se obtienen los compuestos intermedios IIb. La reacción puede

efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón, con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

5 Esquema 3



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

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

65

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

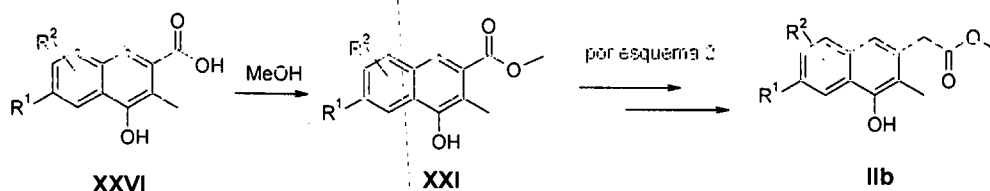
10 La ciclación de los diácidos XXIV puede realizarse por tratamiento de dichos diácidos con ácido trifluormetanosulfónico (XXV) a temperatura ambiente durante varias horas.

Por reducción de los grupos carboxilo de los compuestos intermedios XXVI con hidruro de litio y aluminio (XI) se obtienen los alcoholes XXVII. La reacción puede efectuarse en 15 un disolvente orgánico inerte del tipo tetrahidrofurano, éter de dietilo, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante varias horas.

La reacción de los alcoholes XXVII con tetracloruro de carbono (XIV) en presencia de trifenilfosfina (XIII) puede 20 realizarse en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo el tetrahidrofurano, acetonitrilo, tolueno, N,N-dimetilformamida o diclorometano, a una temperatura entre 0°C y 120°C durante varias horas.

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

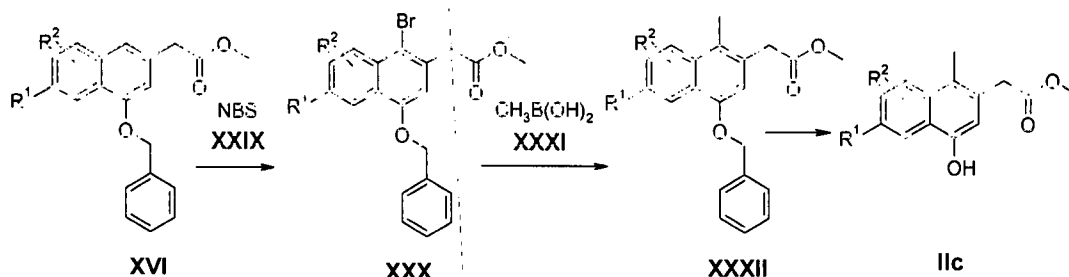
Esquema 4



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

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

Esquema 5



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

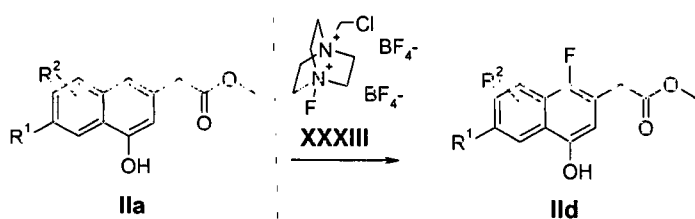
En este proceso, la bromación puede realizarse por tratamiento de los compuestos intermedios XVI con N-bromosuccinimida (NBS, XXIX) en un disolvente orgánico del tipo acetonitrilo, diclorometano, acetona, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, cloroformo o tetracloruro de carbono, a temperatura ambiente,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

Por la reacción de condensación de Suzuki de los compuestos intermedios XXX con ácido metilborónico (XXXI) se obtienen los compuestos XXXII. La reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)

(PdCl₂(dppf)), acetato de paladio (Pd(OAc)₂) o tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) (Pd(PPh₃)₄), en presencia o ausencia de un ligando, por ejemplo la triciclohexilfosfina, trifenilfosfina o tri-2-tolilfosfina y una base del tipo
 5 tert-butoxido potásico, hidróxido sódico, fosfato potásico, carbonato potásico o carbonato sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo la N,N-dimetilformamida, sulfoxido de dimetilo, tolueno, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 130°C y 180°C
 10 durante 15 - 30 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a temperatura elevada, por ejemplo 130°C, sin irradiación de microondas, durante un periodo de tiempo más largo (referencia: Wallace, D.J. y col., Tetrahedron Lett. 43, 6987-6990, 2002).

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

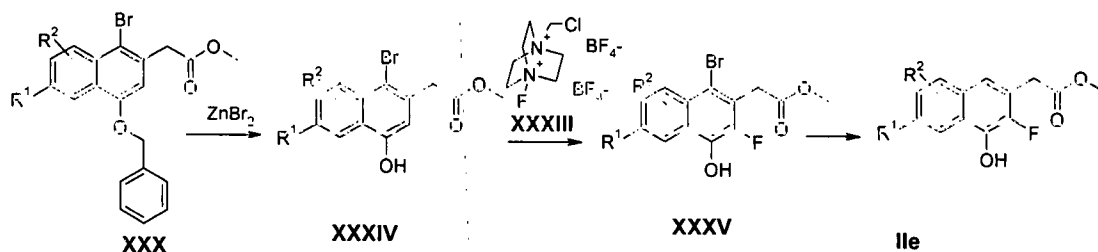
Esquema 6



Los compuestos intermedios de la fórmula IIId pueden obtenerse con arreglo al esquema 6. En este proceso, la reac-

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

Esquema 7



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

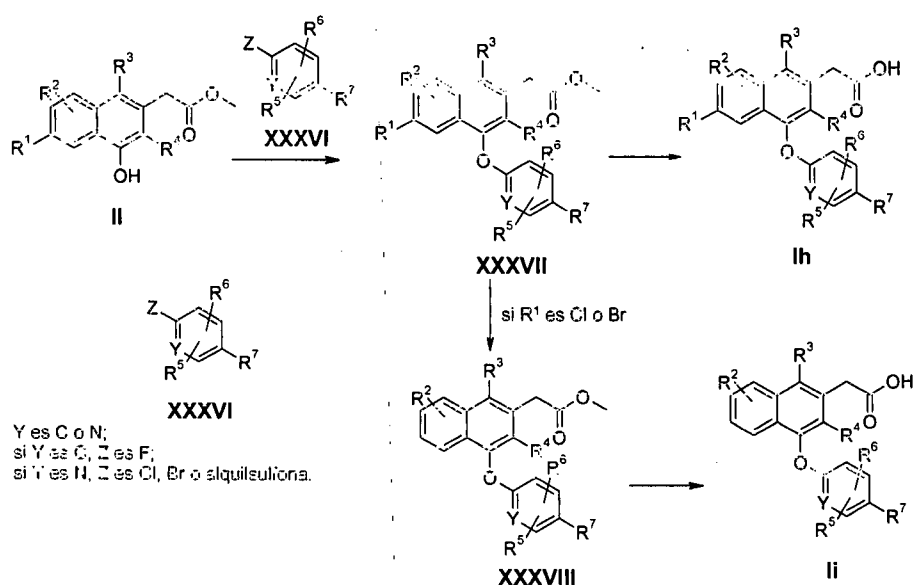
Por desbencilación de los compuestos XXX (obtenidos del modo descrito en el anterior esquema 5) se obtienen los compuestos intermedios hidroxilo XXXIV. Esta reacción puede realizarse por tratamiento de los éteres bencilicos XXX con bromuro de cinc en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a

temperatura ambiente durante varias horas (referencia: Wu, G. y col., Synthesis 11, 1657-1660, 2003).

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

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

Esquema 8



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

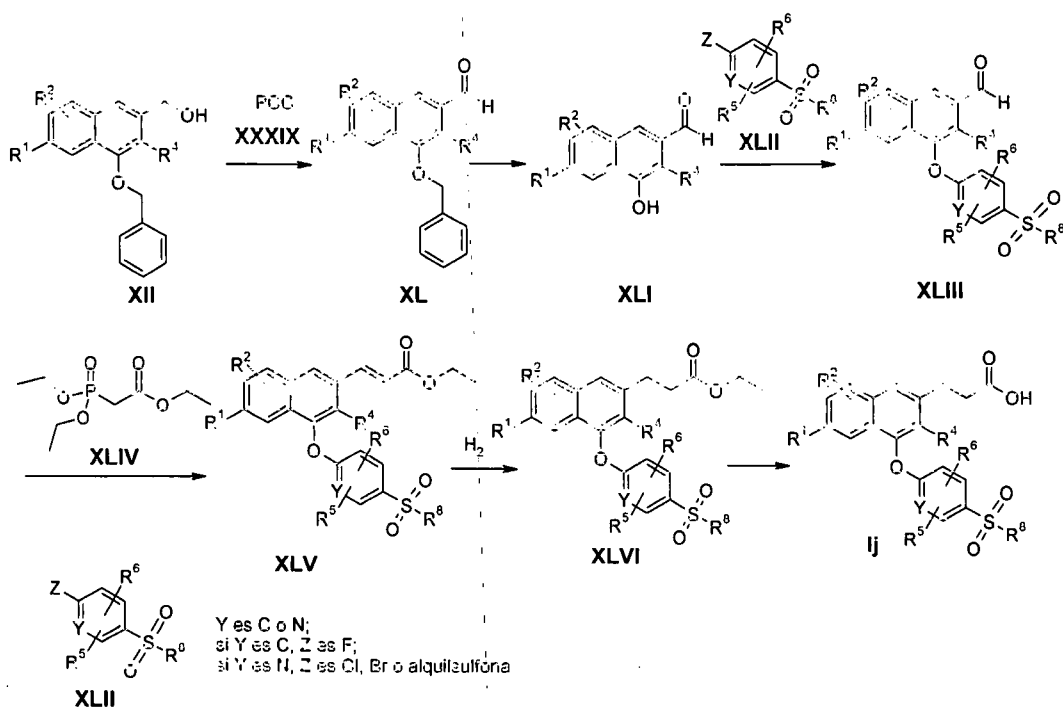
La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo
10 II (que abarcan a los compuestos IIa, IIb, IIc, IId y IIe de los esquemas 1-7) en los ésteres XXXVII puede lograrse tratando los compuestos II y los derivados arilo XXXVI con una base del tipo carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de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

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

La hidrogenólisis de los compuestos intermedios XXXVII puede realizarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, a 5 temperatura ambiente durante varias horas.

Por hidrólisis de los productos de la reacción de hidrogenólisis se obtienen los compuestos de interés de la fórmula II. La reacción puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo el hidróxido de litio, 10 hidróxido sódico o hidróxido potásico, en un disolvente inerte del tipo 1,4-dioxano o tetrahydrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

Esquema 9



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

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

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

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

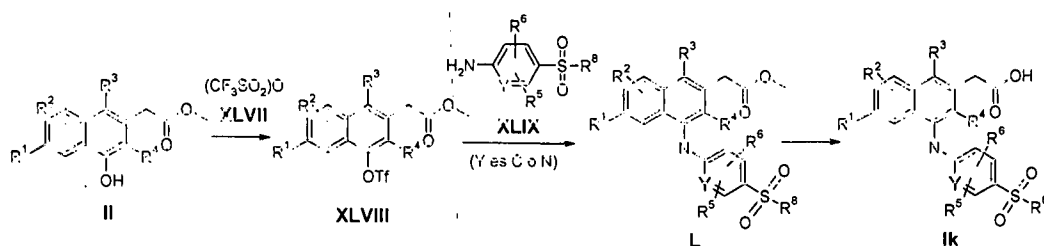
Los alquenos XLV pueden obtenerse por una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons entre los aldehídos XLIII y el fosfonoacetato de trietilo (XLIV). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el hidruro sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etóxido sódico, tert-butoxido potásico,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

Por hidrogenación de los alquenos XLV se obtienen los compuestos intermedios XLVI. La reacción puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con una presión de 1 atmósfera de hidrógeno, en un disolvente orgánico, por

ejemplo el acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

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

10 Esquema 10



Los compuestos de interés de la fórmula **Ik** pueden ob-
15 tenerse con arreglo al esquema 10. En este proceso, los compuestos hidroxilo **II** (que abarcan a los **IIa**, **IIb**, **IIc**, **IIe** y **IIe** de los esquemas 1-7) se tratan con anhídrido trifluormetanosulfónico (**XLVII**) para formar los triflatos **XLVIII**. Por reacción entre los triflatos **XLVIII** y los compuestos aril-
20 amina sustituida **XLIX** y posterior reacción de hidrólisis se obtienen compuestos de interés de la fórmula **Ik**.

Los compuestos hidroxilo **II** pueden convertirse en los triflatos **XLVIII** por tratamiento con anhídrido trifluormetanosulfónico (**XLVII**). La reacción puede efectuarse en presen-

cia de una base, por ejemplo la piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, N,N-dimetil-4-piridinamina, 2,6-dimetilpiridina, 2,4,6-trimetilpiridina, hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, cloroformo o acetonitrilo, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente, durante un tiempo comprendido entre 30 minutos y varias horas (referencia: Chan, W.K. y col., J. Med. Chem. 39, 3756-3768, 1996).

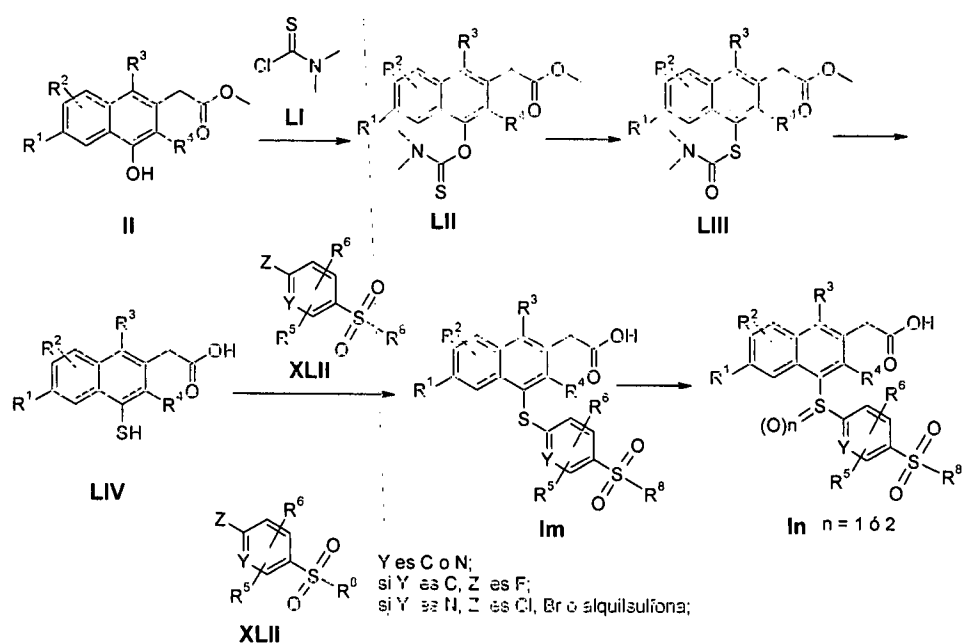
La reacción de los triflatos XLVIII con los compuestos aril-amina XLIX puede realizarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tetrakis(trifenilfosfina)-paladio(0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), acetato de paladio ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$), o (tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio(0)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

Por hidrólisis de los ésteres metílicos L se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ik. La reacción puede

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

5

Esquema 11



Los compuestos de interés de la fórmula Im e In pueden obtenerse con arreglo al esquema 11. Por tratamiento de los compuestos intermedios II (que abarcan a los compuestos IIa, 10 IIb, IIc, IId y IIe de los esquemas 1-7) con cloruro de dimetiltiocarbamoilo (LI) se obtienen los compuestos dimetiltiocarbamoiloiloxi LII. Por reordenamiento de Newman-Kwart de los compuestos dimetiltiocarbamoiloiloxi LII se obtienen los compuestos intermedios LIII. Por hidrólisis de los compuestos 15 LIII y posterior tratamiento con derivados arilo XLII se

obtienen los compuestos sulfanilo Im. Por oxidación de Im se obtienen los compuestos sulfinilo o sulfonilo In.

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

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

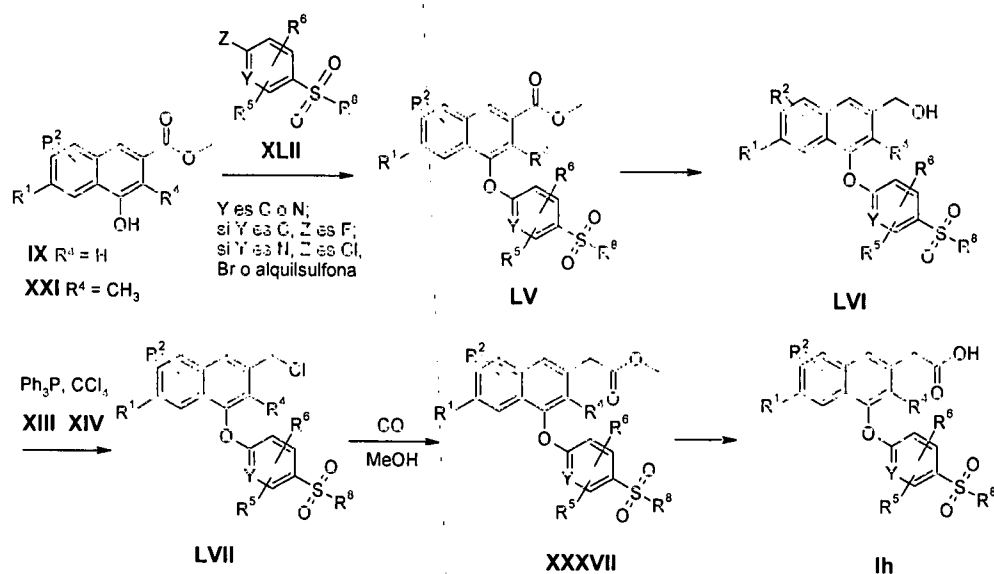
20 Por hidrólisis de los compuestos LIII se pueden obtener los compuestos LIV. La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo hidróxido potásico, hidróxido sódico o metóxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura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

Los compuestos sulfonilo Im pueden obtenerse por reacción de los compuestos LIV con los derivados arilo XLII. La

reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente adecuado, por ejemplo sulfóxido de dimetilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos, por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede efectuarse también a una temperatura elevada, sin irradiación de microondas, durante un período de tiempo más largo.

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

Esquema 12



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

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

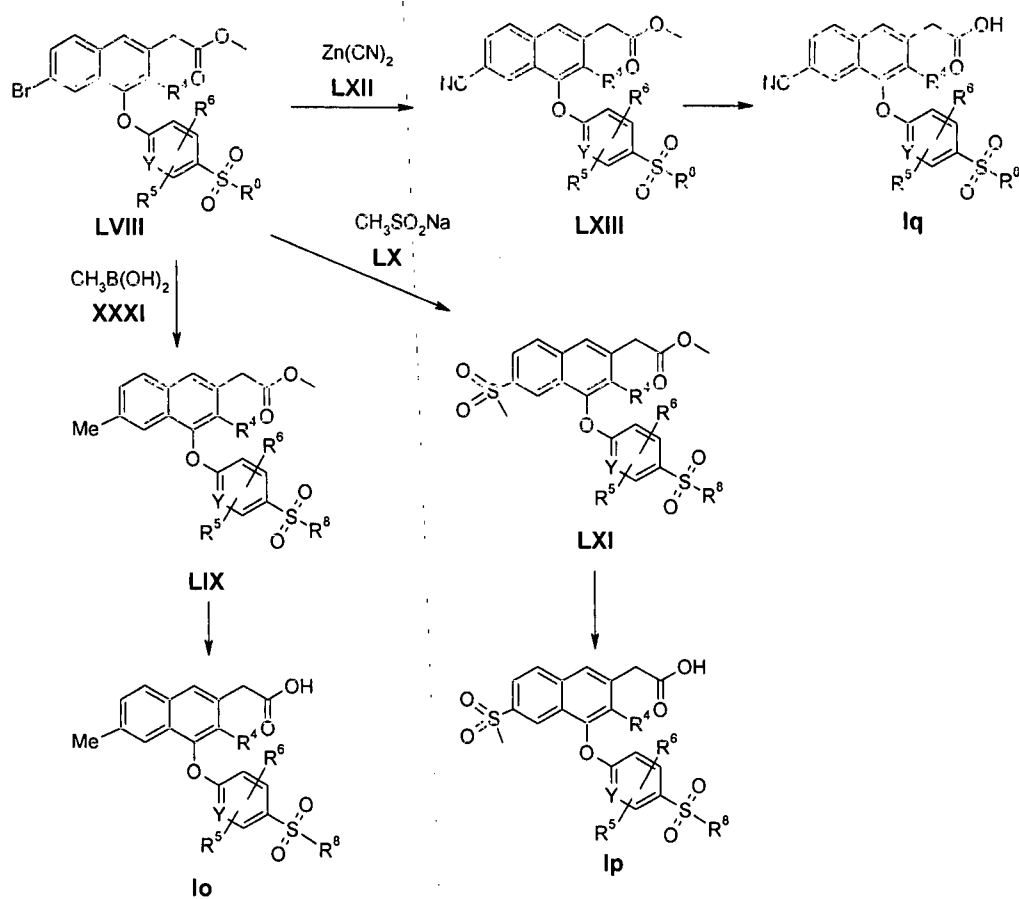
Los alcoholes LVI pueden formarse por tratamiento de los ésteres metílicos LV con hidruro de diisobutilaluminio en un disolvente orgánico, por ejemplo el tolueno, a una temperatura entre -78°C y temperatura ambiente durante varias horas.

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

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

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

Esquema 13



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

del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ip.

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

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

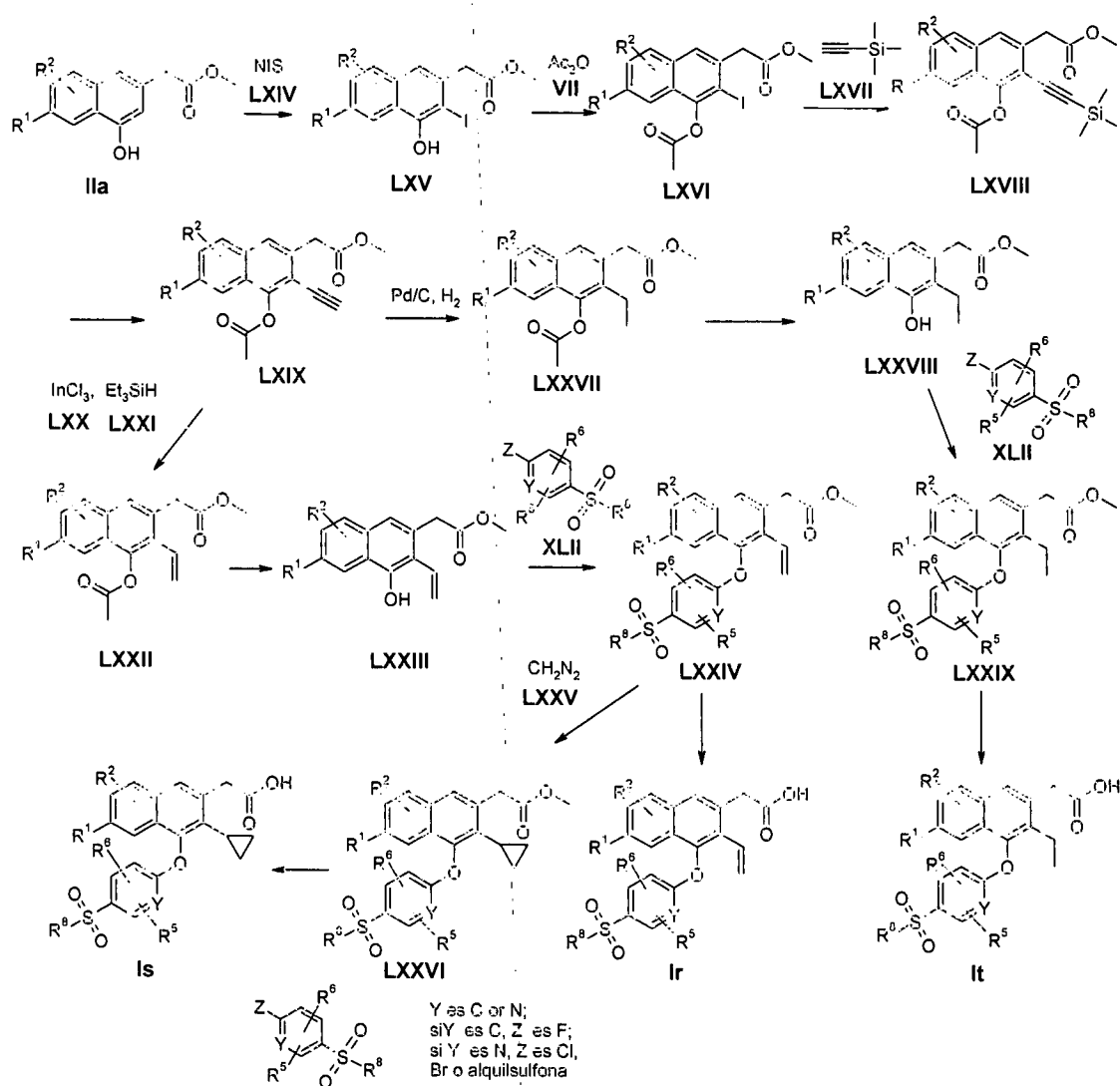
Los compuestos sulfonilo LXI pueden formarse mediante una reacción, catalizada con yoduro de cobre (I), de los derivados bromados LVIII con metanosulfinato sódico (LX). La reacción puede efectuarse en presencia del catalizador yoduro
25 de cobre (I) y L-prolina en a polar disolvente, por ejemplo la N,N-dimetilformamida,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

tura elevada, por ejemplo 110°C, sin irradiación de microondas durante un tiempo de reacción más largo.

La conversión de los derivados bromados LVIII en los derivados ciano LXIII puede realizarse por tratamiento de los
5 derivados bromados con cianuro de cinc (LXII), en presencia de un catalizador del tipo tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), en un disolvente orgánico inerte del tipo N,N-dimetilacetamida, a una temperatura elevada, por ejemplo 150°C, durante varias horas.

10 Por hidrólisis de los ésteres metílicos LIX, LXI o LXIII de modo similar al descrito anteriormente para la obtención de Ih se obtienen los compuestos de interés de las fórmulas Io, Ip e Iq, respectivamente.

Esquema 14



Los compuestos de interés de la fórmula Ir, Is e It
5 puedan obtenerse con arreglo al esquema 14. En este proceso,
por yodación de los compuestos intermedios IIa y posterior
acilación se obtienen los derivados yodados LXVI. Los deriva-
dos acetileno LXIX pueden formarse mediante una reacción de

condensación de Sonogashira entre los derivados yodados LXVI y trimetilsililacetileno (LXVII) y posterior eliminación del trimetilsilano con fluoruro potásico. Por reducción de los derivados acetileno LXIX a olefinas LXXII y posterior tratamiento de las olefinas LXXII con una base se obtienen los correspondientes compuestos hidroxilo LXXIII. Los compuestos intermedios éter LXXIV pueden obtenerse por tratamiento de los compuestos intermedios hidroxilo LXXIII con los derivados arilo XLII. Por hidrólisis de los compuestos intermedios éter LXXIV se obtienen los compuestos finales Ir. Los derivados ciclopropilo Is pueden formarse tratando los compuestos intermedios LXXIV con diazometano (LXXV) y efectuando después una reacción de hidrólisis. Por hidrogenación de los derivados acetileno LXIX y posterior tratamiento con una base se obtienen los compuestos intermedios hidroxilo LXXVIII. Los derivados etilo It pueden obtenerse por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo LXXVIII y los derivados arilo XLII y posterior reacción de hidrólisis.

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

Los acetatos LXVI pueden formarse por reacción de los compuestos intermedios LXV con anhídrido acético (VII). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejem-

plo 4-dimetilaminopiridina, en un disolvente orgánico, por ejemplo la piridina, a temperatura ambiente durante varias horas.

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

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

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

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

La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo LXXIII en los éteres LXXIV puede realizarse tratando los compuestos intermedios hidroxilo LXXIII y los derivados arilo XLII con una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en presencia de yoduro potásico, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo N,N-dimetilformamida, acetona, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos. La reacción puede efectuarse a una temperatura

entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un período de tiempo más prolongado.

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

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

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

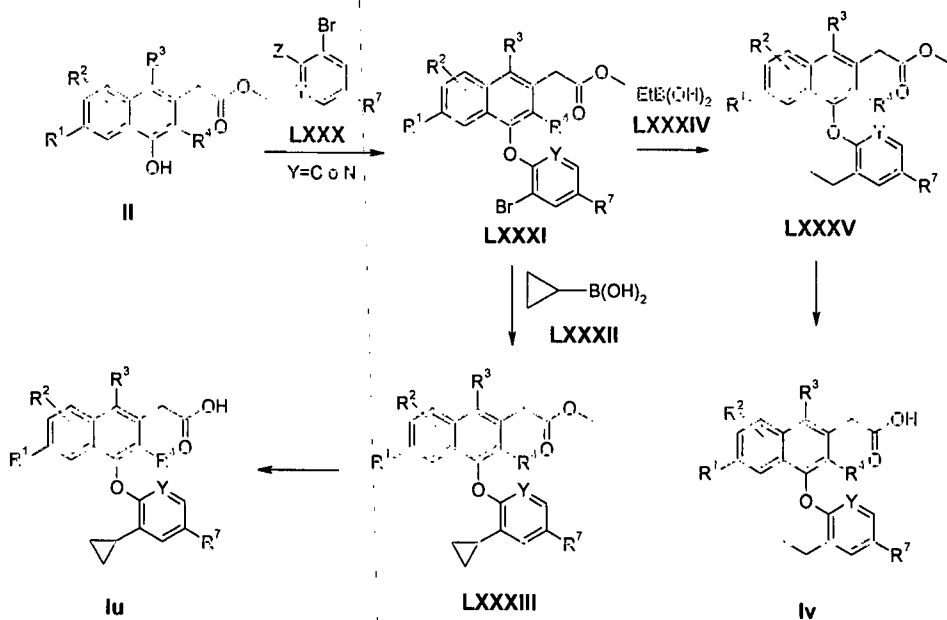
Por hidrólisis posterior de los derivados éter LXXVI resultantes de modo similar al descrito para los derivados éter LXXIV se obtienen los compuestos finales Is.

25 La hidrogenación de los derivados acetileno LXIX puede realizarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con 40 psi de hidrógeno, en un disolvente orgánico, por ejemplo

el acetato de etilo, metanol o etanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

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

Esquema 15



10

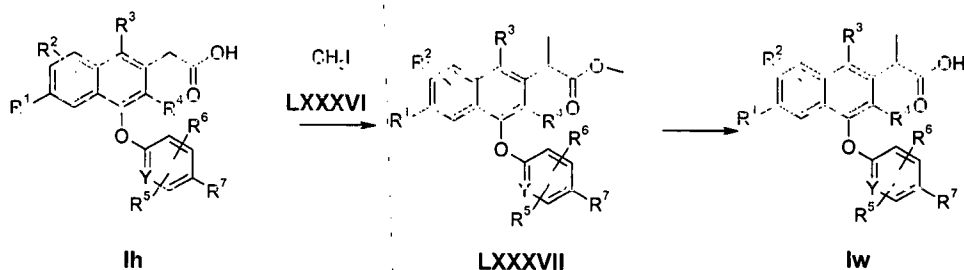
Los compuestos de interés de la fórmula Iu e Iv pueden obtenerse con arreglo al esquema 15. En este proceso, los derivados bromados LXXXI pueden obtenerse por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo II (que abarcan a los compuestos IIa, IIb, IIc, IId y IIE de los esquemas 1-7) y los derivados arilo LXXX. Por una reacción de condensación de Suzuki entre los derivados bromados y el ácido ciclopropil-

borónico (LXXXII) y posterior reacción de hidrólisis se obtienen los compuestos finales Iu. Por una reacción de condensación de Suzuki entre los derivados bromados y el ácido etil-borónico (LXXXIV) y posterior reacción de hidrólisis se obtienen los compuestos finales Iv.

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

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

Esquema 16



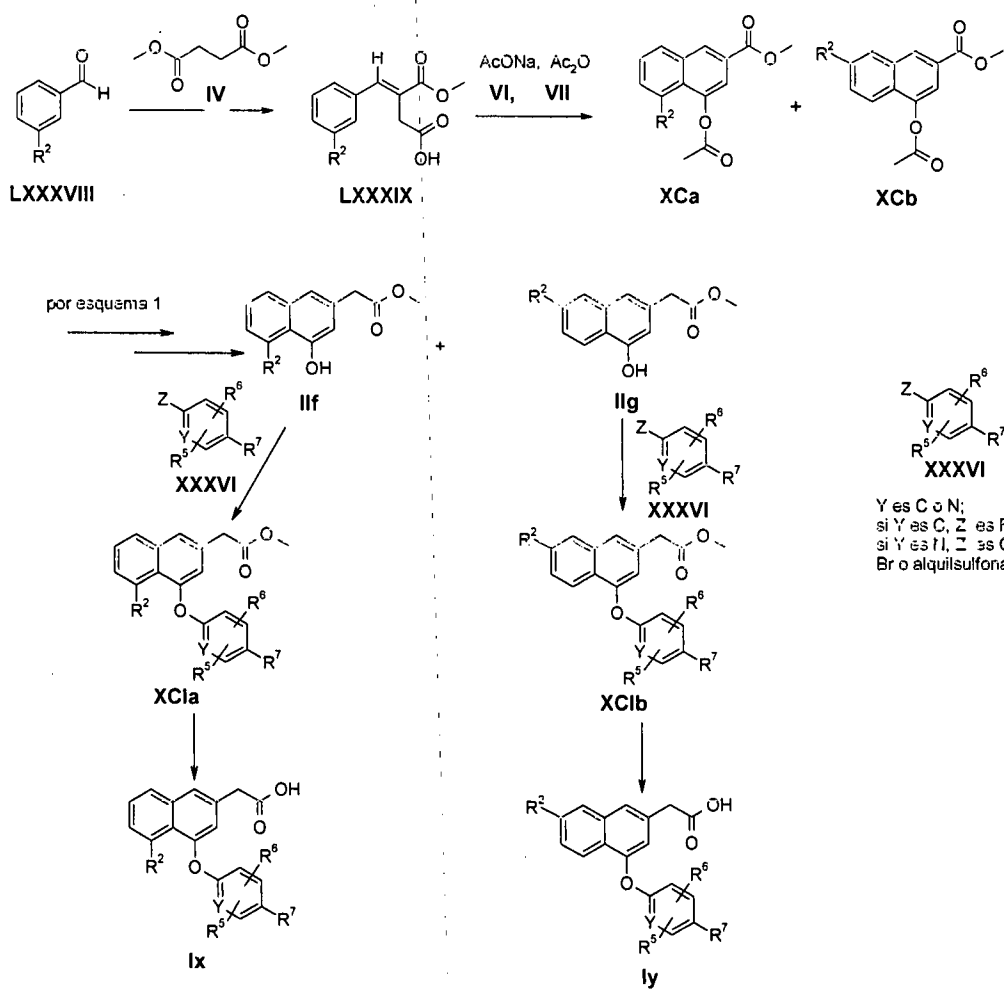
Los compuestos de interés de la fórmula Iw pueden obtenerse con arreglo al esquema 16. En este proceso, por trata-

miento de los compuestos Ih con yodometano (LXXXVI) y posterior hidrólisis se obtienen los compuestos finales Iw.

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

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

Esquema 17



Los compuestos de interés de la fórmula IX e IY pueden
 5 obtenerse con arreglo al esquema 17. En este proceso, por
 reacción de condensación de Stobbe entre los benzaldehídos
 sustituidos en posición meta LXXXVIII y el succinato de dime-
 tilo (IV) se obtienen los ácidos insaturados LXXXIX, que
 después se someten a ciclación en presencia de acetato sódico
 10 (VI) y anhídrido acético (VII), obteniéndose la mezcla de

compuestos XCa y XCb. Aplicando el método descrito en el esquema 1, se convierten la mezclas de los derivados naftaleno XCa y XCb en la mezcla de los correspondientes compuestos intermedios IIIf y IIg, que se separan por cromatografía de columna, obteniéndose los compuestos intermedios IIIf y IIg. Por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo IIIf y los derivados arilo XXXVI y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ix. Por reacción entre los compuestos intermedios hidroxilo IIg y los derivados arilo XXXVI y posterior hidrólisis del grupo éster se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Iy.

En el primer paso representado en el esquema 17, los ácidos insaturados LXXXIX pueden obtenerse por una reacción de condensación entre los benzaldehídos sustituidos en posición meta LXXXVIII y el succinato de dimetilo (IV). La reacción puede efectuarse en presencia de una base, por ejemplo el metóxido sódico, metóxido de litio, tert-butoxido sódico, hidruro sódico o tert-butoxido potásico, en un disolvente orgánico, por ejemplo el metanol, tert-butanol, tolueno o mezclas de los mismos, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C durante varias horas (referencia: Dian, Y.L. y col., Tetrahedron Lett. 32, 5255, 1991).

La ciclación de los ácidos insaturados LXXXIX para formar la mezcla de derivados naftaleno XCa y XCb puede realizarse por tratamiento de los ácidos insaturados LXXXIX con acetato sódico (VI) y anhídrido acético (VII) a una temperatura entre temperatura ambiente y 140°C durante 0,5 - 12 horas (referencias: Boger, D.L. y col., J. Org. Chem. 61,

4894-4912, 1996; Kim, M. y col., J. Org. Chem. 69, 6945-6948, 2004). Aplicando el proceso descrito en el anterior esquema 1 puede transformarse la mezcla de derivados naftaleno XCa y XCb en la mezcla de los compuestos intermedios hidroxilo II_f y II_g, que se separan por cromatografía de columna, obteniéndose los compuestos intermedios II_f y II_g.

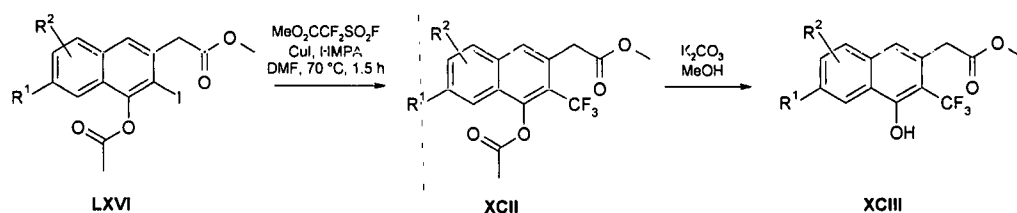
La conversión de los compuestos intermedios hidroxilo II_f en los éteres XC_{1a} puede realizarse tratando los compuestos II_f y los derivados arilo XXXVI con una base, por ejemplo el carbonato sódico, carbonato potásico o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico apropiado tal como la N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo. La reacción puede efectuarse a una temperatura entre 100°C y 150°C durante 30 - 60 minutos por irradiación de microondas.

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

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

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

Esquema 18



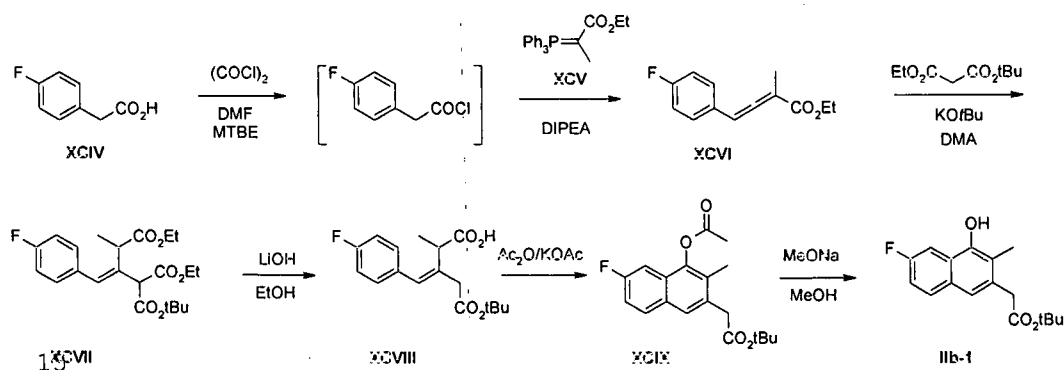
Los compuestos de la invención, en los que R^4 significa trifluormetilo, pueden obtenerse empleando los compuestos intermedios XCIII, que se obtienen del modo descrito en el esquema 18. Por tratamiento de los compuestos intermedios yoduros de la fórmula LXVI (obtenidos del modo descrito en el anterior esquema 14) con 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)acetato de metilo con un catalizador de yoduro de cobre (I) se obtienen los compuestos intermedios de la fórmula XCII. Después pueden eliminarse los grupos protectores acetilo de los compuestos XCII para formar los fenoles de la fórmula XCIII que equivalen a los materiales de partida de los esquemas 8, 10, 11, en los que R^4 significa trifluormetilo y pueden utilizarse para obtener los compuestos de interés de la fórmula Ii, Ik, Im e In (en la que R^4 significa trifluormetilo), realizando las reacciones descritas en estos esquemas.

La conversión de los compuestos intermedios de la fórmula LXVI en los compuestos intermedios de la fórmula XCII puede efectuarse por cualquier método convencional. Por ejemplo, los compuestos intermedios de la fórmula LXVI pueden tratarse con el reactivo 2,2-difluor-2-(fluorsulfonil)acetato de metilo, que es un producto comercial, en presencia de yoduro de cobre (I) y la presencia adicional de hexametilfos-

foramida en un disolvente inerte del tipo N,N-dimetilformamida a una temperatura de 70°C durante varias horas, obteniéndose los correspondientes derivados trifluormetilo de la fórmula XCII (referencia: Salmuerar, K. y col., WO 2007/5 028132).

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

Esquema 19



El compuesto intermedio clave IIb-1 (que puede utilizarse para reemplazar al compuesto intermedio II en el esquema 8 con el fin de obtener los compuestos de la fórmula Ih y 20 Ii) puede obtenerse del modo descrito en el esquema 19. Por tratamiento del ácido (4-fluor-fenil)-acético (XCIV) con cloruro de oxalilo se obtiene "in situ" el correspondiente

cloruro de ácido, que no se aísla, sino que se trata con un reactivo XCV de tipo Wittig en presencia de una base, obteniéndose el derivado aleno XCVI. Por una reacción de adición conjugada del aleno con malonato de tert-butilo y etilo se obtiene el derivado tri-éster XCVII, que por hidrólisis y posterior descarboxilación permite obtener el derivado XCVIII. Por ciclación de XCVIII promovida con anhídrido acético se obtiene el derivado naftaleno XCIX, que por hidrólisis del grupo acetilo permite obtener el compuesto intermedio clave IIB-1.

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

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

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

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

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

Ejemplos

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

Los compuestos intermedios y los compuestos finales se purifican por cromatografía flash y/o por HPLC (cromatografía de líquidos de alta eficacia) preparativa en fase inversa. A

menos que se indique otra cosa, la cromatografía flash se efectúa empleando (1) el sistema Biotage SP1™ y el módulo Quad 12/25 Cartridge (de Biotage AB) o (2) el instrumento cromatográfico ISCO CombiFlash® (de Teledyne Isco, Inc.); a

5 menos que se indique otra cosa. El tipo de gel de sílice y el tamaño de poros que se emplean son: (1) KP-SIL™ 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 micras (de Biotage AB); (2) gel de sílice de n° de registro CAS: 63231-67-4, tamaño de partícula: 47-60 micras; o (3) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.,

10 tamaño de poro: 200-300 mesh o 300-400 mesh. La HPLC preparativa en fase inversa se realiza empleando una columna Xbridge™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 20 × 100 mm) de Waters Corporation, o una columna SunFire™ Prep C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 × 100 mm) de Waters Corporation.

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

20 compuesto o compuesto intermedio concretos cuando se indica.

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

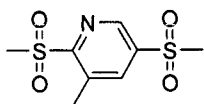
25 para un compuesto o compuesto intermedio concreto cuando se indica.

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

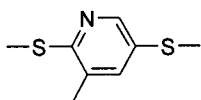
Todas las reacciones, en las que intervienen reactivos sensibles al oxígeno del aire, se realizan en atmósfera de gas inerte. Los reactivos se emplean tal como se reciben de proveedores comerciales, a menos que se indique otra cosa.

5 Parte I: obtención de los compuestos intermedios preferidos

Obtención de la 2,5-bis-metanosulfonyl-3-metil-piridina



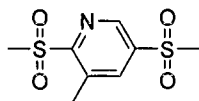
3-metil-2,5-bis-metilsulfanil-piridina



10

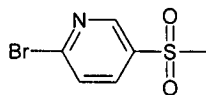
A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 5-bromo-2-fluor-3-metil-piridina (1,0 g, 5,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml) se le añade en porciones el metanotiolato sódico (775 mg, 11,1 mmoles) en atmósfera de
15 nitrógeno. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante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

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



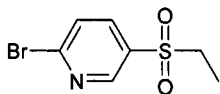
A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 3-metil-2,5-bis-metilsulfanil-piridina en diclorometano (50 ml) se le añade el ácido m-cloroperoxibenzoico (5,3 g, pureza = 80%, 24,6 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata la mezcla con una solución acuosa saturada de sulfito sódico (20 ml) y se agita durante 15 minutos. Se separa la fase orgánica, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se cristaliza el residuo en acetato de etilo, obteniéndose la 2,5-bis-metanosulfonil-3-metil-piridina (1,2 g, rendimiento = 91 % de dos pasos) en forma de sólido blanco (referencia: Testaferri, L. y col., Tetrahedron 41, 1373-1384, 1985). RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 9,00 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,41 (s, 3 H), 2,72 (s, 3 H).

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



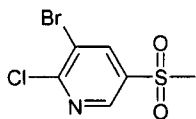
A partir de la 2-bromo-5-fluor-piridina, metanotiolato sódico y ácido m-cloroperoxibenzoico, aplicando un método similar al descrito para la 2,5-bis-metanosulfonil-3-metil-piridina, se obtiene la 2-bromo-5-metanosulfonil-piridina en forma de sólido blanco.

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



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

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

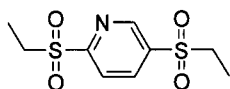


Se enfría a 15°C una solución agitada de sulfito sódico (4,80 g, 38,1 mmoles) y bicarbonato sódico (6,10 g, 72,6 mmoles) en agua (100 ml) y se le añade el cloruro de 5-bromo-
5 6-cloropiridina-3-sulfonilo (10,00 g, 34,4 mmoles). Después de agitar a 15°C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante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

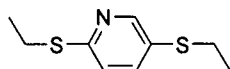
Se añade al líquido filtrado una solución del ácido 2-cloroacético (1,90 g, 20,1 mmoles) y el hidróxido sódico
20 (0,80 g, 20,0 mmoles) en agua (10 ml). Se calienta la mezcla a reflujo durante una noche y se concentra para eliminar la mayor parte del agua (unos 100 ml). Se enfría el residuo a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (30 ml x
3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato
25 sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución de gradiente con

acetato de etilo del 15 al 20% en éter de petróleo), obteniéndose otro lote de 3-bromo-2-cloro-5-metanosulfonil-piridina (1,30 g, 4,8 mmoles, rendimiento de los dos lotes = 35,5 %) en forma de sólido blanco (referencia: US 5424481).

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

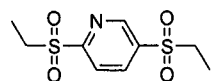


2,5-bis-etilsulfanil-piridina



A una solución de hidróxido sódico (16,0 g, 400 mmoles)
10 en sulfóxido de dimetilo (200 ml), se le añade entre -5°C y 0°C en atmósfera de nitrógeno el etanotiol (49,6 g, 798 mmoles) y después la 2,5-dibromopiridina (23,7 g, 100 mmoles). Después de calentar la mezcla reaccionante a 180°C durante 5 horas, se enfría a temperatura ambiente, se vierte
15 sobre agua (340 ml) y se extrae con éter de dietilo (400 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se emplea directamente el residuo (21,0 g) en el paso siguiente sin más purificación (referencia: Testaferri, L. y col., Tetrahedron 41, 1373-
20 1384, 1985).

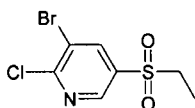
2,5-bis-etanosulfonil-piridina



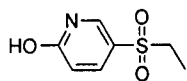
A una solución de 2,5-bis-etilsulfanil-piridina en
bruto (obtenida antes) en ácido clorhídrico 6 N (100 ml) se
25 le añade a 0°C una solución acuosa de hipoclorito sódico (8,0
(JLICO: 277856.DOC v.2)

%, 500 ml). El precipitado resultante se recoge por filtración, se lava con agua, se seca con vacío y se recrystaliza en éter de dietilo, obteniéndose la 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (18,0 g, 70 %) en forma de sólido blanco (referencia: US 4371537).

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



5-etanosulfonil-piridin-2-ol

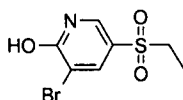


10

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

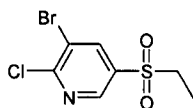
20

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



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

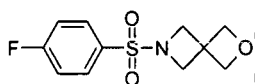
3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina



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

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

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

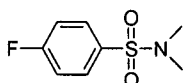


A una solución enfriada (baño de agua-hielo) de la 4-fluor-bencenosulfonamida (320 mg, 1,83 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añade hidruro sódico en porciones (150 mg, dispersión al 60%, 3,75 mmoles). Después de agitar la mezcla a 0°C durante 10 minutos se le añade una solución del 3,3-bis-bromometil-oxetano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

Eliminado:),

Eliminado:

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

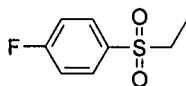


Se añade por goteo a temperatura ambiente una solución del cloruro del 4-fluorbencenosulfonilo (1,95 g, 10 mmoles) y sal clorhidrato de la dimetilamina (978 mg, 12 mmoles) en 5 tetrahidrofurano (10 ml) a una solución de la 4-dimetilaminopiridina (3,05 g, 25 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se agita a temperatura ambiente durante una noche la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en 10 éter de petróleo), obteniéndose la 4-fluor-N,N-dimetil-bencenosulfonamida (1,02 g, 50%) en forma de sólido blanco.

Se preparan las siguientes sulfonamidas de forma similar a la descrita para la 4-fluor-N,N-dimetil-bencenosulfonamida para la reacción del cloruro del 4-fluorbencenosul- 15 fonilo con aminas que son productos comerciales.

cloruro de bencenosulfonilo de partida	amina de partida	sulfonamida
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	pirrolidina	1-(4-fluor-bencenosulfonil)-pirrolidina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	dielamina	11,11-dietil-4-fluor-bencenosulfonamida
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	morfolina	4-(4-fluor-bencenosulfonil)-morfolina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	1-metil-piperazina	1-(4-fluor-bencenosulfonil)-4-metil-piperazina
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	4,4-difluor-piperidina	4,4-difluor-1-(4-fluor-bencenosulfonil)-piperidina

Obtención del 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno



110

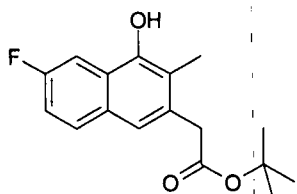
A una solución de hidrogenofosfato sódico (14,2 g, 0,1 moles) y sulfito sódico (25,2 g, 0,2 moles) en agua (200 ml) se le añade cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo (19,5 g, 0,1 moles). Después de agitar la mezcla a 60°C durante una noche, 5 se añade por goteo una solución de bromoetano (32,7 g, 0,3 moles) en acetona (20 ml), seguido de la adición en una porción del yoduro del tetrabutilamonio (3,7 g, 0,01 moles). Se agita a temperatura ambiente durante 5 días la mezcla reaccionante resultante, se diluye con agua (50 ml) y se 10 extrae con acetato de etilo (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el 1-etanosulfonil- 15 4-fluor-benceno (11,9 g, 63%) en forma de aceite amarillo (referencia: Arnold, Leggy A.A. y col., Org. Lett. 6, 3005-3007, 2004).

Se obtienen los siguientes fluor-bencenos sustituidos por sulfonas de manera similar a la descrita para el 1-etano- 20 sulfonil-4-fluor-benceno a partir de haluros de alquilo y cloruros de bencenosulfonilo sustituido, que son productos comerciales.

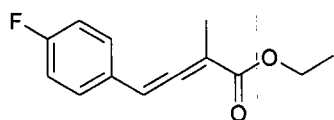
cloruro de bencenosulfonilo de partida	haluro de alquilo de partida	fluor-benceno sustituido por sulfona
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	bromoetano	1-etanosulfonil-4-fluor-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	yoduro de n-propilo	1-fluor-4-(propano-1-sulfonil)-benceno
cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo	2-bromo-propano	1-fluor-4-(propano-2-sulfonil)-benceno

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

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



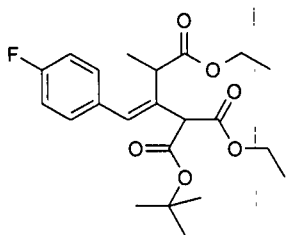
4-(4-fluor-phenil)-2-metil-buta-2,3-dienoato de etilo



A una solución del ácido (4-fluor-phenil)-acético (22,33
5 g, 144,9 mmoles) en 100 ml de éter de metilo y tert-butilo y
250 µl de DMF se le añaden por goteo a temperatura ambiente
durante 30 minutos 13,02 ml (146,3 mmoles) de cloruro de
oxalilo. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente
durante 20 minutos más (el análisis por HPLC indica que la
10 reacción ha finalizado) y se añade por goteo durante 1 hora
la solución entera a una solución de la N,N-diisopropiletil-
amina (50,48 ml, 239,8 mmoles) y 2-(trifenilfosforanilideno)-
propionato de etilo (50,0 g, 138,0 mmoles) en 100 ml de éter
de metilo y tert-butilo, manteniendo la temperatura interna
15 entre 0 y 15°C. Una vez ha finalizado la adición, se agita la
mezcla reaccionante entre 0 y 10°C durante 10 minutos más,
cuando la HPLC indica que la reacción ha finalizado. Se
diluye la mezcla reaccionante con 100 ml de heptano y se
agita entre 0 y 10°C durante 30 minutos. Se filtra el sólido
20 resultante y se lava con 2 x 100 ml de una mezcla 1:1 de éter
de metilo y tert-butilo:heptano. Se combinan los líquidos de
los filtrados y lavados y se lavan con 100 ml de agua, 100 ml
de ácido cítrico 1 M, 2 x 100 ml de agua, se concentran por

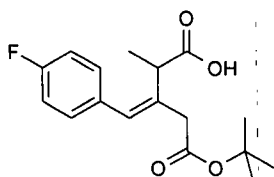
destilación azeotrópica a 25°C/60 mm de Hg hasta un volumen total de ~40 ml. Se diluye el residuo con 60 ml de éter de metilo y tert-butilo. Se usa directamente esta solución para el paso siguiente.

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



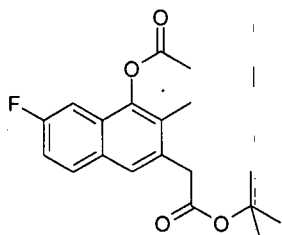
A una solución de tert-butoxido potásico (16,30 g, 138,0 mmoles) en 200 ml de N,N-dimetil-acetamida se le añade
10 malonato de etilo y tert-butilo (30,08 g, 151,8 mmoles),
manteniendo la temperatura de la reacción a ~25°C. A la
mezcla resultante se le añade la solución de 4-(4-fluor-
fenil)-2-metil-buta-2,3-dienoato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

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



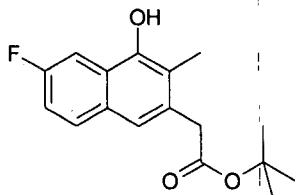
Se disuelve el derivado malonato obtenido anteriormente
5 (56,36 g, 138 mmoles) en 230 ml de etanol absoluto. Se añade
lentamente durante 15 minutos hidróxido de litio (solución 1
M, 414,0 ml, 414,0 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante
resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se
calienta la solución a reflujo durante 3 horas (el análisis
10 HPLC indica descarboxilación completa). Ahora se concentra la
solución a 30°C/30 mm de Hg con ~350 ml de disolvente. Se
enfria el residuo a 10°C y se trata por goteo con ácido
clorhídrico concentrado (32,0 ml, 389,7 mmoles) con el fin de
ajustar el pH a 2,75. Se extrae la mezcla reaccionante con
15 éter de metilo y tert-butilo (400 ml). Se separa la fase
orgánica, se lava con 200 ml de agua, se trata con 17,00 ml
de carbonato sódico 1 M en 150 ml de agua, se lava con 200 ml
de agua adicionales y se concentra por destilación azeotró-
pica a 30°C/80 mm de Hg, obteniéndose un aceite. Se añade el
20 éter de metilo y tert-butilo (200 ml) y se concentra el
residuo por destilación azeotrópica a 30°C/80 mm de Hg, obte-
niéndose 33,3 g de un aceite amarillo, que se emplea para el
paso siguiente sin más purificación.

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



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

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

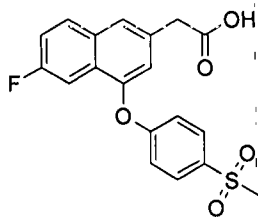


A una mezcla del (4-acetoxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de tert-butilo recién obtenido (28,4 g, 85,44 mmoles) en 140 ml de metanol se le añade por goteo rápido el metóxido sódico (solución al 25% en metanol, 23,44 ml, 102,5 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura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

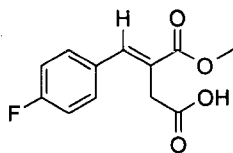
Parte II: obtención de compuestos específicos

Ejemplo 1-1

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

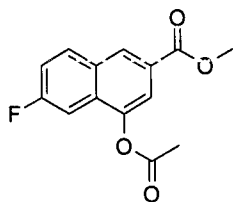


2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 1-metilo



A una mezcla de tert-butoxido potásico (27 g, 242 mmoles) y tert-butanol (150 ml) en ebullición a reflujo se le añade por goteo una solución de 4-fluor-benzaldehído (20 g, 161 mmoles) y succinato de dimetilo (28 g, 193,2 mmoles) en 5 tert-butanol (100 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 horas, se concentra con vacío para eliminar el tert-butanol. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N (180 ml). Se extrae la solución acuosa resultante con acetato de etilo (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan 10 con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 1-metilo (25,5 g, 66%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) 15 δ ppm = 7,84 (s, 1 H), 7,41 - 7,46 (m, 2 H), 7,13 - 7,20 (m, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,49 (s, 2 H).

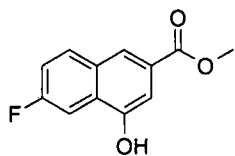
4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo



A una solución de 2-(4-fluor-bencilideno)-succinato de 20 1-metilo (2 g, 8,4 mmoles) en anhídrido acético (10 ml) se le añade el acetato sódico (0,83 g, 10,1 mmoles). Después de calentar a reflujo durante 6 horas se concentra la mezcla con vacío. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se extrae la solución acuosa con acetato de etilo (15 ml 25 x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato

sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo del 10 al 20% en éter de petróleo), obteniéndose 4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (1,1 g, 50%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8,52 (s, 1 H), 8,00 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,50 (dd, J = 9,85, 2,53 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 2,49 (s, 3 H).

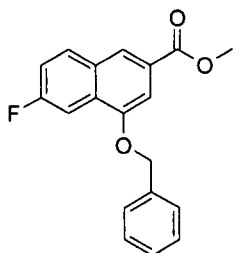
6-fluor-4-hidroxi-naftaleno-2-carboxilato de metilo



10

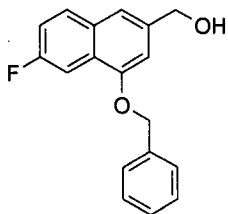
A una solución de 4-acetoxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (1 g, 3,8 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade metóxido sódico (309 mg, 5,7 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora se acidifica la mezcla reaccionante con ácido clorhídrico 1 N hasta pH 3. Se recoge el precipitado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

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



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

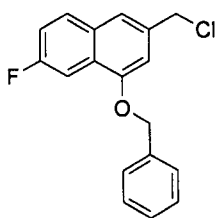
(4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (1,4 g, 36,9 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de 4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo (5,8 g, 18,7 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de calentar a 60°C durante 1 hora en atmósfera de nitrógeno, se enfría la mezcla resultante a 0°C y se le añade ácido clorhídrico 1 N para

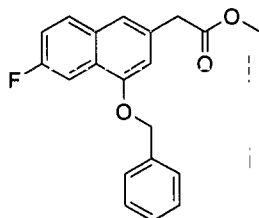
interrumpir la reacción. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (50 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol (4,9 g, 93%) en forma de sólido blanco.

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



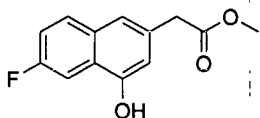
A una solución de trifenilfosfina (2,8 g, 10,6 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (16 ml) se le añade tetracloruro de carbono (5 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 10 minutos, se le añade en atmósfera de nitrógeno el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-metanol sólido (1,5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

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



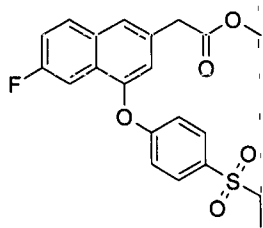
Se conecta al vacío un matraz que contiene 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-naftaleno (5,4 g, 18 μ moles), bis(trifosfina)dicloropaladio(II) (630 mg, 0,9 μ moles) y carbonato potásico (2,6 g, 18,9 μ moles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón) y se le añaden mediante una jeringuilla el metanol (25 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml $\times$ 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (5,3 g, 91%) en forma de sólido blanco.

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



A una solución de (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (876 mg, 2,7 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade paladio al 10 % sobre carbón (132 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante con atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche y después se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (601 mg, 95%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,69 - 7,76 (m, 2 H), 7,30 (s, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 6,82 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,72 (s, 2 H).

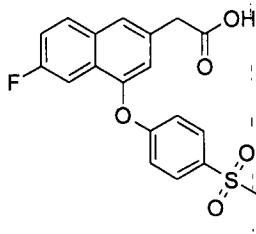
[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



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

acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (67,6 mg, 80%) en forma de sólido blanco.

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



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

Ejemplos de 1-2 a 1-23

Se obtienen los compuestos de los siguientes ejemplos, del 1-2 al 1-23, de forma similar al ejemplo 1-1 a partir de 4-fluor-benzaldehído, 4-cloro-benzaldehído, 4-metoxi-benzaldehído, 4-trifluormetil-benzaldehído, 4-trifluormetoxi-benzaldehído, 3,4-dimetoxi-benzaldehído y 3-fluor-benzaldehído, para formar los derivados (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (6-cloro-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-metoxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-trifluormetil-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6-trifluormetoxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo, (4-hidroxi-6,7-dimetoxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (5-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (7-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (Nota: se pueden obtener a partir de 3-fluor-benzaldehído y los dos (5-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo y (7-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo; ver esquema 17) respectivamente, que pueden tratarse después con los derivados de sulfonilarilo apropiados, que son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1-1.

ejemplo	nombre sistemático	PMH-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
1-2	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,82 - 7,89 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,61 (c, 1 H), 7,53 (dd, J = 9,98, 2,40 Hz, 1 H), 7,26 - 7,32 (m, 1 H), 7,07 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,03 (s, 3 H)	375	

ejemplo	nombre sistemático	PMH-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
1-3*	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,90 - 7,96 (m, 4 H), 7,72 (s, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 7,18 - 7,22 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,12 (s, 3 H)	391	
1-4	ácido {6-fluor-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,83 - 7,92 (m, 3 H), 7,67 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 9,85, 2,53 Hz, 1 H), 7,35 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 1 H), 7,13 (s, 3 H), 3,82 (s, 2 H), 3,17 - 3,25 (m, 1 H), 1,34 (d, J = 7,07 Hz, 6 H)	403	
1-5	ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,86 - 7,92 (m, 3 H), 7,65 - 7,69 (m, 1 H), 7,61 (dd, J = 9,98, 2,65 Hz, 1 H), 7,35 (td, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 7,10 - 7,16 (m, 3 H), 3,79 (ancha s, 2 H), 2,45 - 2,53 (m, 1 H), 1,37 (dd, J = 4,80, 1,77 Hz, 2 H), 1,07 (dd, J = 7,96, 1,89 Hz, 2 H)	401	
1-6	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,91 (ancha s, 1 H), 7,88 (t, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,60 - 7,64 (m, 2 H), 7,35 (td, J = 8,72, 2,53 Hz, 1 H), 6,98 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H)	389	
1-7	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético	7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,58 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,33 (td, J = 8,65, 2,40 Hz, 1 H), 7,12 (s, 1 H), 6,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,89 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,09 (s, 3 H), 2,66 (s, 3 H)	389	
1-8	ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,98 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,65 (dd, J = 8,46, 2,15 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,37 (td, J = 8,78, 2,65 Hz, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 6,87 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,21 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,50 (s, 3 H), 1,23 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	403	

ejemplo	nombre sistemático	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [M+H] ⁺)	Estructura
1-9**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonyl-piridin-2-il-oxi)-naftalen-2-il]-acético	8,56 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,38 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,44 - 7,51 (m, 2 H), 7,42 (s, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 3,76 (s, 2 H), 3,28 (s, 3 H)	376	
1-10**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonyl-3-metil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético	12,45 (s, 1 H), 8,31 (ancha s, 2 H), 8,08 (ancha s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,42 - 7,51 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H)	390	
1-11**	ácido [4-(5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,53 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 8,10 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,35 - 7,55 (m, 4 H), 3,78 (s, 2 H), 3,35 - 3,40 (m, 2 H), 1,14 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	390	
1-12*	ácido [4-(5-etanosulfonyl-3-metil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,27 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,97 (dd, J = 8,08, 6,06 Hz, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,30 - 7,38 (m, 3 H), 3,79 (s, 2 H), 3,24 (t, 2 H), 2,60 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 6,95 Hz, 3 H)	404	
1-13*	ácido [4-(3-bromo-5-etanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,60 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,42 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,26 - 3,29 (m, 2 H), 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	468	
1-14*	ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonyl-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,65 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,46 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,99 (dd, J = 9,73, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,32 - 7,40 (m, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H)	454	

ejemplo	nombre sistemático	PMH-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
1-15	ácido [4-(4-etano-sulfonil-fenoxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético	7,87 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 7,19 - 7,24 (m, 2 H), 7,14 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,10 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 3,84 (s, 3 H) 3,79 (s, 2 H), 3,14 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	401	
1-16*	ácido [4-(5-etano-sulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluorometil-naftalen-2-il]-acético	8,55 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,34 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 8,10 - 8,15 (m, 2 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1 H), 7,40 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,27 (dd, 2 H) 1,26 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	440	
1-17*	ácido [4-(4-etano-sulfonil-fenoxi)-6-trifluorometil-naftalen-2-il]-acético	8,30 (s, 1 H) 8,13 (d, J = 8,59 Hz, 1 H) 7,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H) 7,80 (s, 1 H) 7,76 (dd, J = 8,34, 1,26 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 3 H) 3,84 (s, 2 H) 3,22 (q, J = 7,33 Hz, 2 H) 1,24 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	439	
1-18*	ácido [4-(5-etano-sulfonil-piridin-2-iloxi)-6-trifluorometoxi-naftalen-2-il]-acético	8,55 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,32 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 8,06 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,46 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	456	
1-19*	ácido [4-(4-etano-sulfonil-fenoxi)-6-trifluorometoxi-naftalen-2-il]-acético	8,05 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,77 (s, 2 H), 7,46 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,27 (s, 1 H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,25 (d, J = 7,33 Hz, 3 H)	455	
1-20*	ácido [4-(4-etano-sulfonil-fenoxi)-7-fluor-naftalen-2-il]-acético	8,02 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,32 (td, J = 8,78, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 3,80 (s, 2 H), 3,22 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	389	
1-21*	ácido [4-(5-etano-sulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metoxi-naftalen-2-il]-acético	8,60 (d, J = 2,80 Hz, 1 H), 8,30 (dd, J = 8,84, 2,40 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 9,20 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,28-7,25 (m, 2 H), 7,21 (dd, J = 9,20, 2,40 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 2,40 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,20 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,28 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	402	

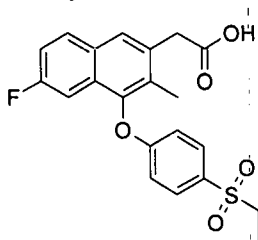
128

ejemplo	nombre sistemático	PMN-H ¹ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
1-22*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-5-fluor-naftalen-2-il]-acético	7,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,50 (td, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,14 (dd, 1 H), 7,08 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,20 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	389	
1-23*	ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6,7-dimetoxi-naftalen-2-il]-acético	7,89 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,22-7,19 (m, 3 H), 7,04 (s, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,83 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,23 (q, J = 7,45 Hz, 2 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	431	

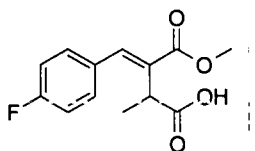
*se emplea como disolvente el CD₃OD; ** se emplea como disolvente el DMSO-d₆.

Ejemplo 2-1

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



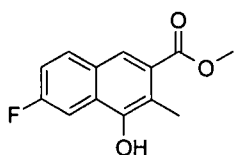
2-(4-fluor-bencilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo



Después de la adición cuidadosa de metanol absoluto 10 (0,1 ml) a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en aceite mineral, 20 g, 0,5 moles) en tolueno anhidro (200 ml), se le añade a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno una solución de 4-fluor-benzaldehído (31 g, 0,25 moles) y 2-metil-succinato de dimetilo (60 g, 0,38 moles) en tolueno

anhidro (100 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos y se trata con adición lenta de agua (20 ml). Se acidifica la mezcla con la adición de ácido clorhídrico concentrado y se extrae con acetato de etilo (200 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 2-(4-fluor-bencilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo (20 g, 33%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, acetona- d_6) δ ppm = 7,77 (s, 1 H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 2 H), 3,82 (q, 7,2 Hz, 1 H), 1,40 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

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



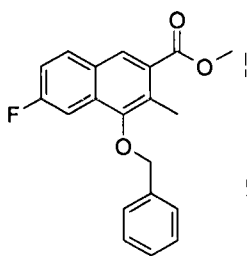
15

A una solución de 2-(4-fluor-bencilideno)-3-metil-succinato de 1-metilo (1 g, 4 nmoles) en tetrahydrofurano anhidro (10 ml), se le añade en una porción el anhídrido trifluoracético (3,3 g, 15,7 nmoles) y después se le añade por goteo la trietilamina (3,3 ml, 24 nmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se acidifica la mezcla a pH 3 con ácido clorhídrico acuoso al 5 % y se extrae con acetato de etilo (30 ml). Se concentra la fase orgánica con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (15 ml). Se enfría la solución resultante a 0°C, se trata con borhidruro

sódico (380 mg, 10 mmoles) y se agita durante 1 hora. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico acuoso al 5 % (20 ml). Se separa la fase acuosa y se extrae con acetato de etilo (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 10 % en hexanos), obteniéndose 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (740 mg, 80%) en forma de sólido pálido.

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

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

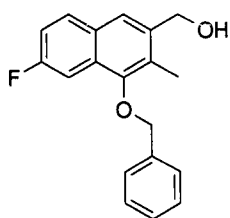


A una mezcla del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (8,0 g, 34,2 mmoles) y carbonato potásico (9,45 g, 68,4 mmoles) se le añade bromuro de bencilo (4,5 ml, 37,6 mmoles) en acetona (100 ml). Se agita vigorosa-

(JLLCCO: 277856.DOC v.2)

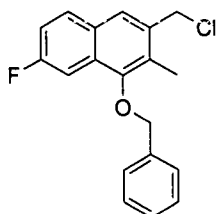
mente la mezcla resultante a reflujo durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. Se enfría la mezcla y se filtra. Se reúne la fase orgánica y se concentra con vacío, obteniéndose el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (10,4 g, 94%) en forma de sólido blanco.

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



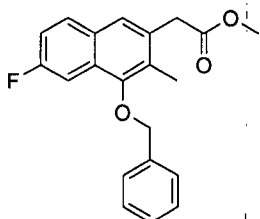
A una solución de hidruro de litio y aluminio (1,8 g, 47,5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (10 g, 30,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de calentar la mezcla resultante a 60°C durante 2 horas, se enfría a 0°C y se trata con ácido clorhídrico 1 N para interrumpir la reacción. Se extrae la fase acuosa con éter de dietilo (100 ml x 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol (8,4 g, 92%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7,84 (dd, $J = 5,6$, 9,2 Hz, 1 H), 7,70 (dd, $J = 2,4$, 10,0 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,40 - 7,50 (m, 5 H), 7,24 (td, $J = 2,4$, 8,4 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

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



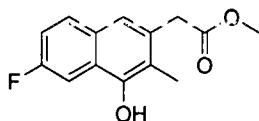
A una solución de trifenilfosfina (7,1 g, 27,2 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (32 ml) se le añade tetracloruro de carbono (10 ml). Se agita la mezcla durante 10 minutos y
5 se introduce en atmósfera de nitrógeno el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol sólido (4 g, 13,6 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se diluye con agua, se extrae con acetato de etilo (150 ml) y se lava con agua (50 ml × 2). Se reúnen las
10 fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 5% en éter de petróleo), obteniéndose el 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-2-metil-naftaleno (3,5 g, 83%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7,83 (dd, J = 5,6, 9,3 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,40 - 7,58 (m, 5 H), 7,25 (td, J = 2,4, 8,8 Hz, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 4,79 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{16}ClFO$ = 314; hallado
15 (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 315;
20

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



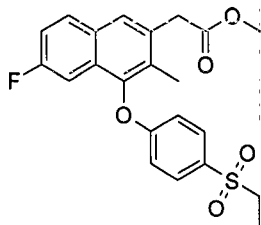
Se conecta al vacío un matraz que contiene 1-benciloxi-3-clorometil-7-fluor-2-metil-naftaleno (3,3 g, 10,4 mmoles), bis(trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (360 mg, 0,5 mmoles) y carbonato potásico (1,52 g, 11,0 mmoles), se neutraliza el vacío con monóxido de carbono (balón). Se añaden mediante una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

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



A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (3,4 g, 10,0 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (0,5 g). Se agita vigorosamente la mezcla resultante en una atmósfera de hidrógeno (balón) durante una noche. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (2,44 g, 98 %) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,34 (s, 1 H), 7,21 (td, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1 H), 5,16 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,74 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{14}H_{13}FO_3 = 248$; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 249.

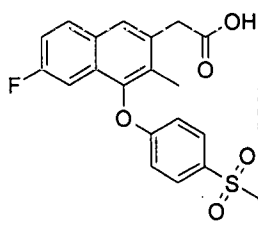
[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



Se conecta al vacío un tubo sellado que contiene 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,4 mmoles), 1-etanosulfonil-4-fluor-benceno (152 mg, 0,8 mmoles) y carbonato potásico (111 mg, 0,8 mmoles) y se rellena con nitrógeno. Se le añade la N,N-dimetilformamida anhidra (2 ml). Después de agitar la mezcla a 100°C durante

una noche, se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera (10 ml x 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se
5 purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (160 mg, 96%). EM calculado para el $C_{22}H_{21}FO_5S$ = 416; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 417.

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



A partir de [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (150 mg, 0,36 nmoles),
15 aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético (116 mg, 80%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,80 - 7,86 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34
20 (dd, J = 9,98, 2,40 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,11 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{21}H_{19}FO_5S$ = 402; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 403.

Ejemplos de 2-2 a 2-45

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

10

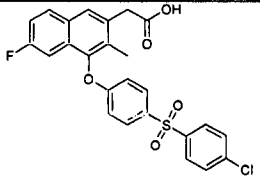
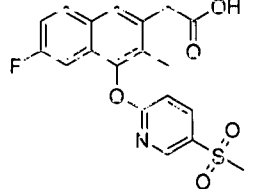
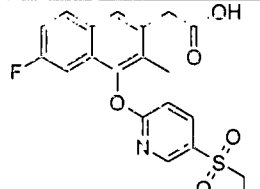
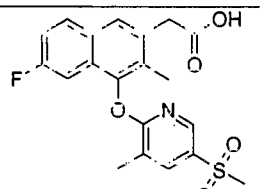
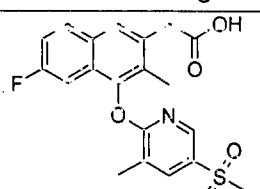
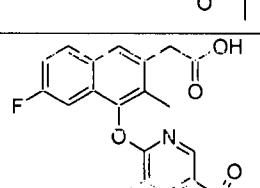
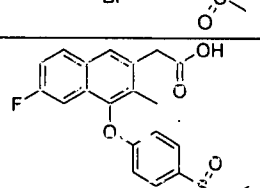
Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, [(M+H) $^+$])	Estructura
2-2	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,82 - 7,88 (m, 1 H), 7,86 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)	389	
2-3	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-2-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,88 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 9,73, 5,43 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,52 (dd, J = 8,21, 2,40 Hz, 1 H), 7,23 - 7,26 (m, 1 H), 6,26 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,63 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	403	
2-4	ácido [6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-2-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il]-acético	7,84 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,90 - 6,94 (m, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,14 - 3,22 (m, 1 H), 2,24 (s, 3 H), 1,31 (d, J = 6,82 Hz, 6 H)	417	
2-5	ácido [4-(4-ciclopropanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,81 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,79 - 7,86 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 9,98, 2,40 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,43 - 2,50 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,31 - 1,36 (m, 2 H), 1,04 (m, 1 H)	415	

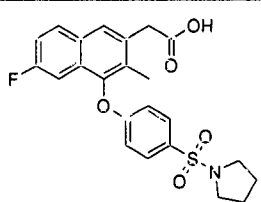
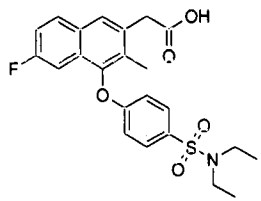
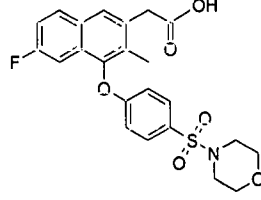
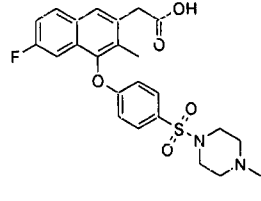
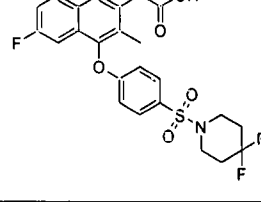
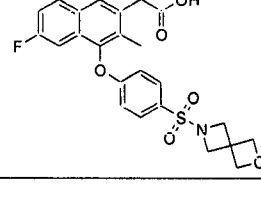
Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-6	ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,92 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 6,80 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 6,64 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H)	403	
2-7	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,79 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,42 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H)	405	
2-8*	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,91 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,59, 2,02 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,77 - 6,82 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H), 2,62 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	419	
2-9	ácido [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-3-metil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,53 (ancha s, 1 H), 7,43 (dd, 1 H), 6,25 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,64 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H)	419	
2-10	ácido [4-(4-etanosulfonil-2-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (ancha s, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,24 (ancha s, 2 H), 6,25 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,11 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 6,82 Hz, 3 H)	417	
2-11	ácido [4-(3-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	(d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 7,24 - 7,26 (m, 1 H), 6,99 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 6,80 (dd, J = 9,09, 2,02 Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	423	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-12	ácido [6-fluor-4-(2-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (t, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,49 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 9,85 Hz, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 6,45 (t, J = 8,21 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H),	407	
2-13	ácido [4-(4-etano-sulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,80 (dd, J = 9,73, 2,15 Hz, 1 H), 7,72 (c, 1 H), 7,45 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 9,85, 2,27 Hz, 1 H), 7,29 (ancha s, 1 H), 6,45 (t, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,31 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	421	
2-14	ácido [4-(4-etano-sulfonil-3-metil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,88 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,84 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,65 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 3,90 (c, 2 H), 3,14 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	417	
2-15	ácido [4-(2,5-di-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,86 (ddd, J = 9,73, 5,43, 5,05 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,31 (ddd, J = 9,35, 7,07, 2,53 Hz, 2 H), 6,17 (dd, J = 10,36, 6,32 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H)	425	
2-16	ácido [6-fluor-4-(3-fluor-4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 - 7,90 (m, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,30 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,97, 1,89 Hz, 1 H), 6,62 (dd, J = 11,49, 2,15 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	407	
2-17	ácido [4-(4-etano-sulfonil-3-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,85 (ddd, J = 8,65, 4,23, 4,04 Hz, 2 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H), 6,61 (dd, J = 11,12, 2,27 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,29 (q, J = 7,49 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	421	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-18	ácido [4-(2-ciano-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,29 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 2 H), 7,88 (dd, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 2 H), 6,49 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,15 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,33 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	428	
2-19	ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,02 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,31 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,98 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 6,79 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,41 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	437	
2-20	ácido [4-(2-cloro-4-metanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,12 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,59 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,41 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H)	423	
2-21	ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,08 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,86 (dd, J = 9,09, 5,31 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,55 (dd, J = 8,72, 2,15 Hz, 1 H), 7,30 (ancha s, 1 H), 7,25 (ancha s, 1 H), 6,41 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,58 Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	437	
2-22	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(propano-1-sulfonil)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,85 (t, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,11, 2,53 Hz, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,03 - 3,09 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,71 - 1,81 (m, 2 H), 1,02 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	417	
2-23	ácido {4-[4-(butano-1-sulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,34 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,22 - 7,26 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,04 - 3,11 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,68 - 1,76 (m, 2 H), 1,36 - 1,46 (m, 2 H), 0,91 (t, J = 7,33 Hz, 3 H)	431	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-24	ácido [4-(5-cloro-4-etanosulfonil-2-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,03 (d, J = 10,36 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,28 - 7,36 (m, 2 H), 6,43 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,39 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	455	
2-25	ácido [4-(2-cloro-4-etanosulfonil-5-fluor-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,10 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,87 (dd, J = 9,47, 5,68 Hz, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 2 H), 6,09 - 6,16 (m, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,27 (q, J = 7,41 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	455	
2-26	ácido [4-(4-ciclopentanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 - 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,35 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,21 - 2,26 (m, 3 H), 2,01 - 2,11 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 2 H), 1,73 - 1,81 (m, 2 H), 1,56 - 1,67 (m, 2 H)	443	
2-27	ácido {6-fluor-4-[4-(4-fluor-bencenosulfonil)-feno-xi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,92 - 7,98 (m, 2 H), 7,80 - 7,87 (m, 3 H), 7,69 (s, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 - 7,25 (m, 3 H), 6,87 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H)	469	
2-28	ácido [4-(4-bencenosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,94 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,49 - 7,59 (m, 3 H), 7,29 - 7,32 (m, 1 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 6,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,22 (s, 3 H)	451	
2-29	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(tolueno-4-sulfonil)-feno-xi]-naftalen-2-il}-acético	7,82 (t, J = 8,21 Hz, 5 H), 7,68 (s, 1 H), 7,30 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 7,26 (ancha s, 2 H), 6,84 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	465	
2-30	ácido {6-fluor-4-[4-(4-metoxi-bencenosulfonil)-feno-xi]-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,78 - 7,91 (m, 5 H), 7,70 (s, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 1 H), 7,21 - 7,27 (m, 1 H), 6,98 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 6,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 2,23 (s, 3 H)	481	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-31	ácido {4-[4-(4-cloro-bencenosulfonil)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	7,82 - 7,89 (m, 5 H), 7,70 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,32 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 6,88 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H)	485	
2-32**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	12,50 (c, 1 H), 8,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,39 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,38 - 7,46 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 10,36, 2,27 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,29 (s, 3 H), 2,14 (s, 3 H)	390	
2-33**	ácido [4-(5-etano-sulfonil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,48 (ancha s, 1 H), 8,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 8,02 (ddd, J = 6,63, 3,79, 3,47 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,43 (ancha s, 2 H), 7,31 (d, J = 10,11 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,36 (ancha s, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,13 (t, J = 6,95 Hz, 3 H)	404	
2-34**	ácido [6-fluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,29 (dd, J = 10,86, 2,02 Hz, 2 H), 8,01 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,39 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 10,48, 2,65 Hz, 1 H), 3,83 (s, 2 H), 3,25 (s, 3 H), 2,60 (s, 2 H), 2,11 (s, 3 H)	404	
2-35**	ácido [4-(5-etano-sulfonil-3-metil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,24 (d, J = 9,35 Hz, 5 H), 8,22 - 8,27 (m, 5 H), 8,01 (dd, J = 9,09, 5,81 Hz, 5 H), 7,79 (s, 5 H), 7,40 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 5 H), 7,31 (dd, J = 10,48, 2,40 Hz, 5 H), 3,83 (s, 2 H), 3,31 (t, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,12 (t, J = 7,45 Hz, 3 H)	418	
2-36*	ácido [4-(3-bromo-5-metanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	8,67 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,41 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,94 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,28 (td, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,20 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)	468	
2-37	ácido [4-(4-dimetilsulfamoi-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,84 (dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,70 (ancha s, 3 H), 7,36 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 6,90 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,90 (s, 2 H), 2,72 (s, 6 H), 2,25 (s, 3 H)	418	

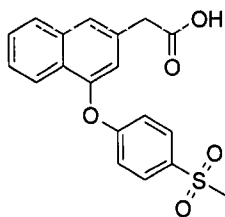
Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm	EM (ESI ⁺ , [(M+H) ⁺])	Estructura
2-38**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(pirrolidina-1-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,51 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,42 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 10,61, 2,53 Hz, 1 H), 3,86 (s, 2 H), 3,11 (ancha s, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 1,64 (ddd, J = 6,38, 3,66, 3,35 Hz, 4 H)	444	
2-39**	ácido [4-(4-diethyl-sulfamoyl)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	12,51 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 7,42 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,07 Hz, 4 H), 2,17 (s, 3 H), 1,02 (t, J = 7,07 Hz, 6 H)	446	
2-40**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(morfolina-4-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,53 (ancha s, 1 H), 8,06 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,44 (td, J = 8,84, 2,78 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,59 - 3,65 (m, 4 H), 2,84 (t, 4 H), 2,18 (s, 3 H)	460	
2-41**	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(4-metil-piperazina-1-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	12,53 (ancha s, 1 H), 8,07 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,45 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 10,23, 2,40 Hz, 1 H), 7,04 (d, J = 9,09 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,44 (ancha s, 8 H), 2,77 (s, 3 H), 2,18 (s, 3 H)	473	
2-42**	ácido {4-[4-(4,4-difluor-piperidina-1-sulfonyl)-fenoxi]-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il}-acético	12,53 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,43 (td, J = 8,72, 2,53 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 10,36, 2,53 Hz, 1 H), 7,00 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,04 - 3,11 (m, 4 H), 2,18 (s, 3 H), 1,98 - 2,10 (m, 4 H)	494	
2-43	ácido {6-fluor-3-metil-4-[4-(2-oxa-6-azaspiro[3,3]heptano-6-sulfonyl)-fenoxi]-naftalen-2-il}-acético	7,85 (dd, J = 8,97, 5,42 Hz, 1 H), 7,75 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,70 (s, 1 H), 7,33 (dd, J = 9,98, 2,15 Hz, 1 H), 6,93 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 4,64 (s, 4 H), 3,95 (s, 4 H), 3,90 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H)	472	

Ejemplo	nombre sistemático	RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm	EM (ESI $^+$, $[(\text{M}+\text{H})^+]$)	Estructura
2-44	ácido [4-(4-ciano-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,83 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 6,86 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H)	336	
2-45	ácido [6-cloro-4-(4-ciano-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético	7,78 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,77 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,42 (dd, J = 8,84, 2,02 Hz, 1 H), 6,85 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,89 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H)	352	

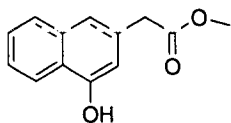
*se emplea como disolvente el CD_3OD para la RMN- ^1H ; ** se emplea como disolvente el $\text{DMSO}-d_6$ para la RMN- ^1H .

Ejemplo 3-1

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



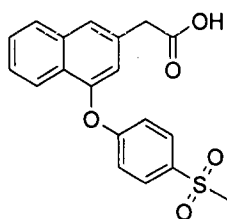
(4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



A una solución de (4-benciloxi-6-cloro-naftalen-2-il)-acetato de metilo (340 mg, 1,0 mmoles, obtenido aplicando un método similar al descrito anteriormente para la obtención del 4-benciloxi-6-fluor-naftaleno-2-carboxilato de metilo, pasos del 1° al 7° del ejemplo 1-1) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche

en una atmósfera de hidrógeno (balón) y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (4-hidroxinaftalen-2-il)-acetato de metilo (200 mg, 92,6%) en forma de sólido blanco.

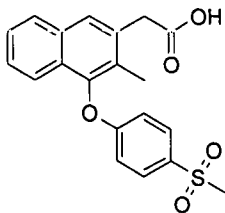
5 ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético



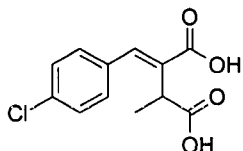
A partir del (4-hidroxinaftalen-2-il)-acetato de metilo (108 mg, 0,5 mmoles) y el 1-fluor-4-metanosulfonilbenceno (174 mg, 1,0 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, dos últimos pasos), se obtiene el ácido 4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético (65,8 mg, 37%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 7,89 - 7,94 (m, 4 H), 7,71 (s, 1 H), 7,54 (dt, $J = 8,08, 4,04$ Hz, 1 H), 7,48 (s, 2 H), 7,14 - 7,19 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,11 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{16}O_5S = 356$; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 357.

Ejemplo 3-2

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

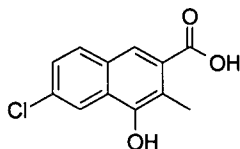


ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico



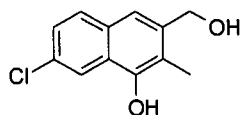
Después de la adición cuidadosa de metanol absoluto (0,1 ml), a una suspensión de hidruro sódico (al 60% en
5 aceite mineral, 16 g, 0,40 moles) en tolueno anhidro (200 ml) se le añade por goteo a temperatura ambiente en una corriente de nitrógeno una solución de 4-cloro-benzaldehído (28 g, 0,20 moles) y 2-metil-succinato de dimetilo (48 g, 0,30 moles) en tolueno anhidro (100 ml). Se agita la mezcla resultante a
10 temperatura ambiente durante 2 horas, se diluye con la adición por goteo de hidróxido sódico (200 ml), se calienta a 80°C y se agita a la misma temperatura durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente de forma natural, se separa la fase acuosa, se lava con acetato de etilo (100
15 ml x 3), se acidifica la mezcla a pH 2 con la adición de ácido clorhídrico 2N y se extrae con acetato de etilo (150 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se precipita el residuo con acetato de etilo/éter de petróleo (10/1), obteniéndose el
20 ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico (13,4 g, 26%) en forma de sólido amarillo.

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



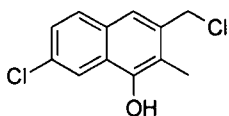
En un matraz que contiene ácido trifluormetanosulfónico (40 ml) se introduce en porciones el ácido 2-(4-cloro-bencilideno)-3-metil-succínico (14,0 g). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 horas, se vierte sobre hielo-agua y se agita durante 15 minutos. Se colecta el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

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



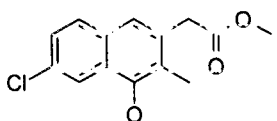
A una solución de hidruro de litio y aluminio (4,1 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se le añade a 0°C en atmósfera de nitrógeno una solución de ácido 6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxílico (12,7 g, 54 mmoles) en tetrahidrofurano (80 ml). Después de calentar la mezcla resultante a 60°C durante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

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



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

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

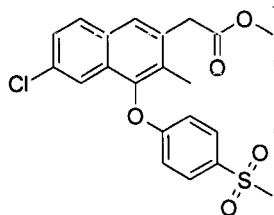


15

Se conecta al vacío un matraz que contiene 7-cloro-3- clorometil-2-metil-naftalen-1-ol (8,64 g, 36 mmoles), bis- (trifenilfosfina)dichloropaladio (II) (1,26 g, 1,8 mmoles) y carbonato potásico (5,2 g, 37,8 mmoles), se neutraliza el
20 vacío con monóxido de carbono (balón) y se le añaden mediante una jeringuilla el metanol (30 ml) y el tetrahidrofurano (60 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de monóxido de carbono, se diluye con agua (100 ml) y se extrae con acetato

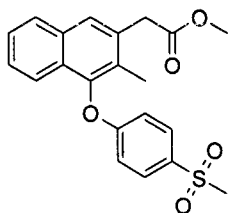
de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con agua (50 ml x 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con acetato de etilo (150 ml); se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el
5 residuo por cromatografía de columna (elución con acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el (6-cloro-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (7,0 g, 74 %)

[6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-
10 2-il]-acetato de metilo



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

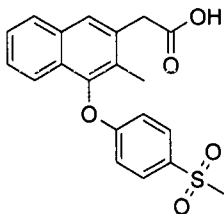
[4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



20

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

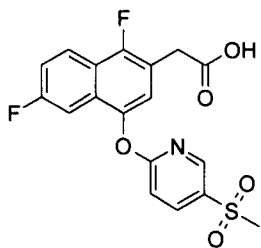
ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético



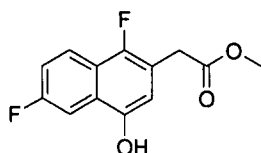
A partir del [6-cloro-4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (68 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(4-metanosulfonil-fenoxi)-3-metil-naftalen-2-il]-acético (24 mg, 37%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H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

Ejemplo 4-1

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



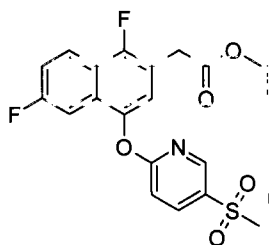
(1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



5

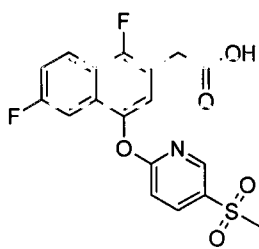
A una solución del (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,277 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se le añade a 0°C el bis(tetrafluorborato) de 1-clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano (255 mg, 0,72 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml × 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el (1,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (60 mg, 86%) en forma de sólido amarillo. EM calculado para el C₁₃H₁₀F₂O₃ = 252; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 253.

20 [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



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

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

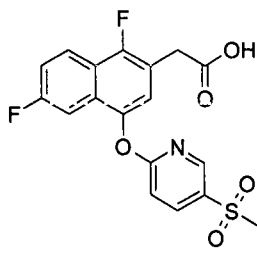


A partir del [1,6-difluor-4-(5-metanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (70 mg, 0,172 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el

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

Ejemplo 4-2

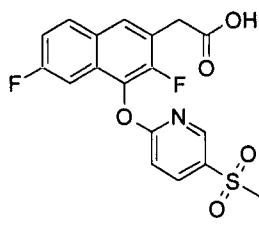
10 ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético



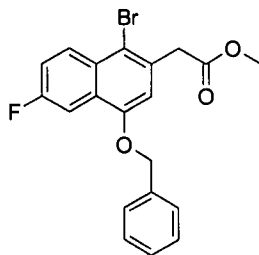
A partir del (1,6-difluor-4-hidrox-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,198 mmoles) y 2-bromo-5-etanosulfonil-piridina (52 mg, 0,208 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 4-1, se obtiene el ácido [1,6-difluor-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético (10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

Ejemplo 5-1

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

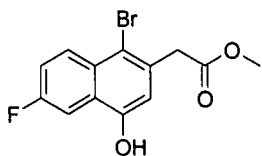


(4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



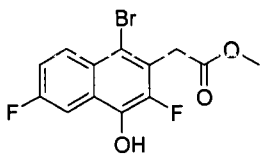
A una solución agitada del (4-benciloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (350 mg, 1,08 mmoles) en acetoni-
trilo (10 ml) se le añade la N-bromosuccinimida (385 mg, 2,16
10 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con agua (20 ml) y se extrae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

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



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

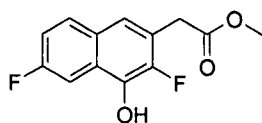
(1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato
de metilo



A una solución de (1-bromo-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-
20 2-il)-acetato de metilo (135 mg, 0,433 mmoles) en acetoni-
trilo (4 ml) se le añade a 0°C el bis(tetrafluorborato) de 1-
clorometil-4-fluor-1,4-diazoniabicciclo[2.2.2]octano (230 mg,

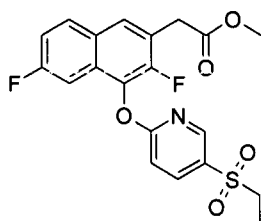
0,650 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml $\times$ 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el (1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (60 mg, 42%) en forma de sólido amarillo. EM calculado para el $C_{13}H_9BrF_2O_3 = 330$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 331.

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



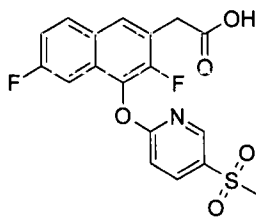
A una solución del (1-bromo-3,6-difluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 0,152 mmoles) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtra. Se concentra el líquido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

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



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

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

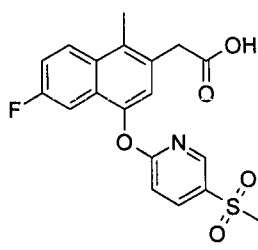


A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg, 0,475 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3,6-difluor-naftalen-2-il]-acético (1,9 mg) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,37 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 8,09 (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,92 (d, J =

6,82 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 10,23, 2,65 Hz, 1 H), 7,42 - 7,48 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,37 (t, 2 H), 1,14 (t, J = 7,33 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{15}F_2NO_5S = 407$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 408.

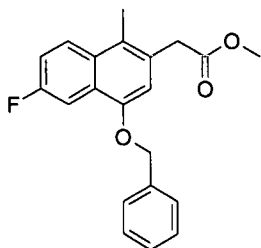
5 Ejemplo 6-1

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



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

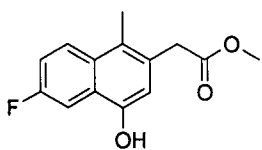
10 metilo



A una solución del (4-benciloxi-1-bromo-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg, 0,248 mmoles, obtenido aplicando un método similar al descrito en el primer paso del ejemplo 5-1), ácido metilborónico (19,3 mg, 0,322 mmoles), fosfato potásico (184 mg, 0,868 mmoles) y triciclohexilfosfina (69,4 mg, 0,248 mmoles) en tolueno (4,0 ml) y agua (2 gotas) se le añade acetato de paladio (3 mg, 0,0124 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar la

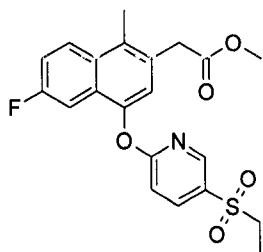
mezcla en el microondas (150°C, 30 minutos), se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 10% en hexanos), obteniéndose el (4-benciloxi-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg, 59,5%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

10 (6-fluor-4-hidroxi-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo



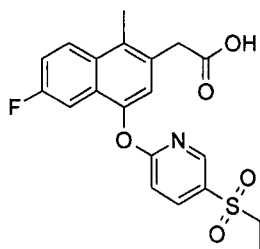
A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (50 mg) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche en una atmósfera de hidrógeno y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío,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

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



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

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

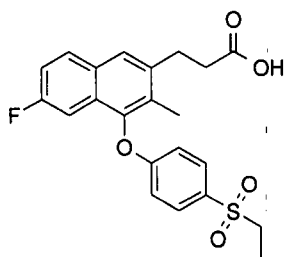


A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (22,7 mg, 0,054 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-1-metil-naftalen-2-il]-acético (10 mg) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,54 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,20 - 8,30 (m, 2 H), 7,35 - 7,45 (m, 2 H), 7,28 (t, J = 4,42 Hz, 2 H), 3,88

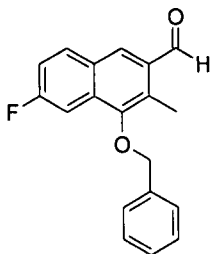
(s, 2 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,25 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{20}H_{18}FNO_5S$ = 403; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 404.

Ejemplo 7-1

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



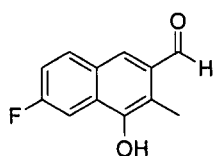
4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído



- 10 A una solución del (4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il)-metanol (180 mg, 0,6 nmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade en porciones el clorocromato de piridinio (260 mg, 1,2 nmoles). Después de agitar la mezcla resultante oscura a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye con
15 éter de dietilo y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se filtra la mezcla a través de una columna corta de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el 4-benciloxi-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (165 mg, 93%) en forma de sólido blanco, que se

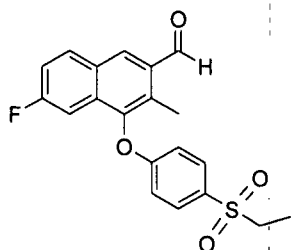
emplea para el paso siguiente sin más purificación. RMN- H^1
(400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 10,31 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00
(dd, J = 8,84, 5,56 Hz, 1 H), 7,73 (dd, J = 10,48, 2,40 Hz, 1
H), 7,55 (d, J = 6,82 Hz, 2 H), 7,39 - 7,49 (m, 2 H), 7,32
5 (td, J = 8,65, 2,65 Hz, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 2,75 (s, 3 H).

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



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

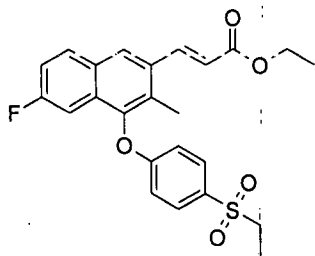
4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-
carbaldehído



20 A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-car-
baldehído (115 mg, 0,6 mmoles) y el 1-etanosulfonil-4-fluor-

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

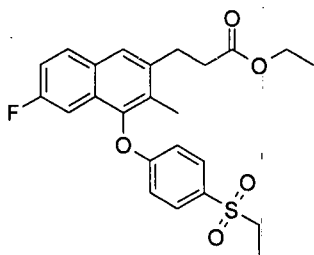
10 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-il]-acrilato de etilo



A una suspensión de hidruro sódico (15 mg, 0,37 mmoles, al 60% en aceite mineral) en tetrahydrofurano anhidro (1 ml)
15 se le añade por goteo a 0°C el fosfonoacetato de trietilo (83 mg, 0,37 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (2 ml). Después de calentar la mezcla de forma natural a temperatura ambiente, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y se le añade por goteo una solución del 4-(4-etanosulfonil-
20 fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftaleno-2-carbaldehído (120 mg, 0,33 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 5 horas. Se diluye la mezcla resultante con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml $\times$ 3). Se reúnen las fases orgá-

nicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose el 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acrilato de etilo (80 mg, 56%) en forma de sólido blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8,02 - 8,08 (m, 2 H), 7,90 (dd, $J = 9,22, 5,43$ Hz, 1 H), 7,83 (d, $J = 8,84$ Hz, 2 H), 7,34 (dd, $J = 10,23, 2,15$ Hz, 1 H), 7,28 - 7,31 (m, 1 H), 6,94 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 6,53 (d, $J = 15,66$ Hz, 1 H), 4,32 (q, $J = 7,07$ Hz, 2 H), 3,11 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 1,38 (t, $J = 7,20$ Hz, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H).

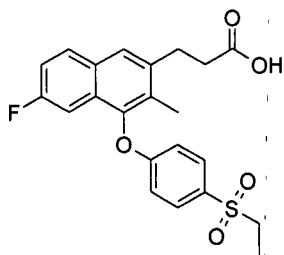
3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de etilo



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

(JLCCO: 277856.DOC v.2)

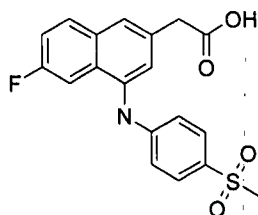
ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico



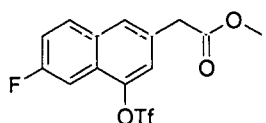
A partir del 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de etilo (30 mg, 0,068 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido 3-[4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico (19 mg, 68%) en forma de sólido amarillo. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$)
10 δ ppm = 7,78 - 7,85 (m, 3 H), 7,63 (s, 1 H), 7,32 (dd, J = 10,11, 2,27 Hz, 1 H), 7,24 (dd, 1 H), 6,91 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 3,08 - 3,19 (m, 4 H), 2,80 (t, J = 7,83 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{22}H_{21}FO_5S$ = 416; hallado (ESI^+) $[(M+H)^+]$ = 417.

15 Ejemplo 8-1

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

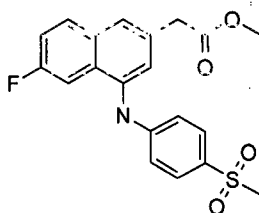


(6-fluor-4-trifluormetanosulfoniloxi-naftalen-2-il)-
acetato de metilo



A una mezcla de (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-ace-
5 tato de metilo (350 mg, 1,5 mmoles) y anhídrido de trifluor-
metanosulfónico (506 mg, 1,8 mmoles) en diclorometano (20
ml), que se ha enfriado a 0°C en un baño de hielo, se le
añade por goteo la piridina (0,6 ml). Se agita la mezcla
reaccionante a 0°C durante 2 horas y se concentra con vacío.
10 Se disuelve el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se lava
la solución resultante con agua, ácido clorhídrico acuoso 1
N, agua y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y
se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromato-
grafía de columna (acetato de etilo del 0 al 30% en hexanos),
15 obteniéndose el (6-fluor-4-trifluormetanosulfoniloxi-nafta-
len-2-il)-acetato de metilo (450 mg, 82%) en forma de sólido
ligeramente amarillo.

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

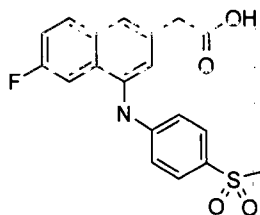


20

A una solución de (6-fluor-4-trifluormetanosulfoniloxi-
naftalen-2-il)-acetato de metilo (115 mg, 0,31 mmoles) y 4-

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

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

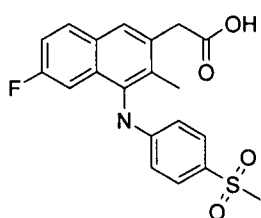


A partir del [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (30 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-naftalen-2-il]-acético (17 mg) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = (dd, J = 9,09, 5,56 Hz, 1 H), 7,67 - 7,72 (m, 2 H), 7,66 (ancha s, 1 H), 7,61 (dd, J = 10,99, 2,65

Hz, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,30 - 7,36 (m, 1 H), 6,95 - 7,00 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,06 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{19}H_{16}FNO_4S = 373$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 374.

Ejemplo 8-2

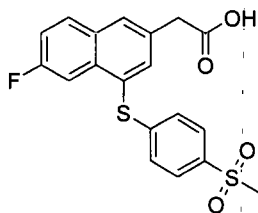
5 ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-naftalen-2-il]-acético



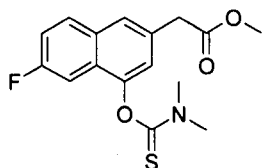
A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftaleno-2-carboxilato de metilo (36 mg), aplicando un método similar al
10 descrito en el ejemplo 8-1, se obtiene el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilamino)-3-metil-naftalen-2-il]-acético (20 mg) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm = 7,85 (dd, J = 8,97, 5,68 Hz, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,84 Hz, 2 H), 7,47 (dd, J = 10,36, 2,27 Hz, 1 H),
15 6,56 (s, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 3,92 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); EM calculado para el $C_{20}H_{18}FNO_4S = 387$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 388.

Ejemplo 9-1

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

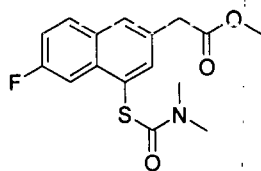


(4-dimetiltiocarbamoiloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



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

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

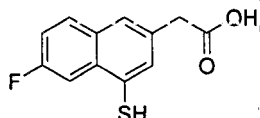


20

Se calienta a 240°C durante 1 hora el (4-dimetiltiocarbamoiloxi-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (100 mg,

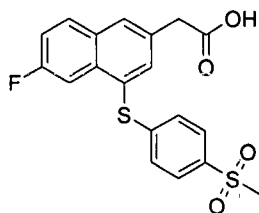
0,31 mmoles) en masa con rigurosa exclusión del aire. Se purifica el aceite marrón resultante por cromatografía de columna flash (elución de gradiente con éster de etilo del 20 al 30% en hexanos), obteniéndose el (4-dimetilcarbamoilsulfanil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (40 mg, 40%) en forma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

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



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

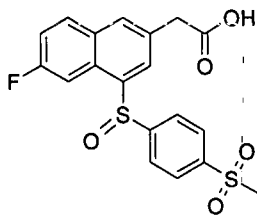
ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético



A una solución de ácido (6-fluor-4-mercapto-naftalen-2-il)-acético (30 mg, 0,127 mmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añaden 1-fluor-4-metanosulfonil-benceno (43,4 mg, 0,25 mmoles) y carbonato potásico (35 mg, 0,25 mmoles) en atmósfera de nitrógeno. Después de calentar la mezcla resultante en el microondas (100°C, 30 minutos), se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 3). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (metanol del 0 al 20% en diclorometano), obteniéndose el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (37,0 mg, 74,6 %) en forma de polvo blanco apagado. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 7,86 - 7,93 (m, 4 H), 7,69 - 7,74 (m, 2 H), 7,34 (td, J = 8,53, 2,65 Hz, 1 H), 7,08 - 7,15 (m, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,01 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_4\text{S}_2$ = 390; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 391$.

Ejemplo 10-1

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

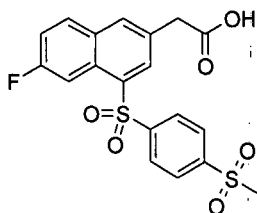


A una solución del ácido 6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (25 mg, 0,064 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el ácido m-cloroperoxiben-

zoico (12,1 mg, 0,07 mmoles, pureza del 80%). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (elución de gradiente con ácido trifluoracético al 0,1% en agua del 30 al 50 % en acetonitrilo, 8 minutos), obteniéndose el ácido [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-bencenosulfinil)-naftalen-2-il]-acético (12,0 mg, 46%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 12,59 (ancha s, 1 H), 8,21 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 8,09 - 8,15 (m, 2 H), 8,07 (s, 1 H), 8,03 (s, 4 H), 7,55 (td, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H), 3,21 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_5\text{S}_2$ = 406; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 407.

Ejemplo 11-1

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

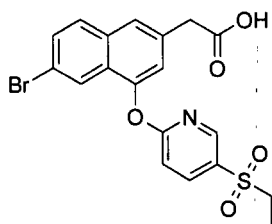


A una solución del ácido 6-fluor-4-(4-metanosulfonil-fenilsulfanil)-naftalen-2-il]-acético (25 mg, 0,064 mmoles) en diclorometano se le añade a 0°C el ácido m-cloroperoxi-benzoico (41,4 mg, 0,192 mmoles, solución al 80% en agua). Se agita la mezcla resultante a reflujo durante 3 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa (elución de gradiente con ácido trifluoracético al 0,1% en agua del 30 al 50% en acetonitrilo, 8 minutos),

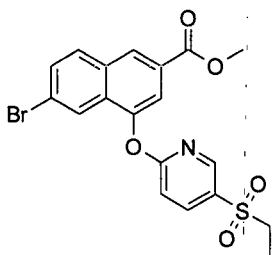
obteniéndose el ácido, [6-fluor-4-(4-metanosulfonil-benceno-sulfonil)-naftalen-2-il]-acético (18 mg, 66,7%) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm = 12,65 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 1,52 Hz, 1 H), 8,24 - 8,31 (m, 3 H), 8,11 - 8,23 (m, 4 H), 7,61 (dd, J = 10,23, 7,45 Hz, 1 H), 3,97 (s, 2 H), 3,26 (s, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{FO}_6\text{S}_2$ = 422; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 423.

Ejemplo 12-1

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



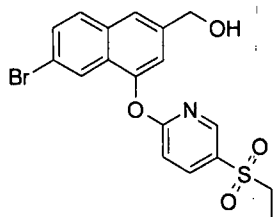
6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo



Se agita vigorosamente una mezcla de 6-bromo-4-hidroxinaftaleno-2-carboxilato de metilo (423 mg, 1,5 mmoles), carbonato potásico (414 mg, 3 mmoles), 2,5-bis-etanosulfonilpiridina (420 mg, 1,6 mmoles) y N,N-dimetilformamida (4 ml), se calienta a 100°C en atmósfera de argón durante una noche,

se enfría a temperatura ambiente y se diluye con acetato de etilo (10 ml). Se lava la mezcla resultante con agua (10 ml x 3). Se reúnen las fases acuosas y se extraen con acetato de etilo (10 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el 6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo (280 mg, 41%, rendimiento en bruto) en forma de sólido amarillo.

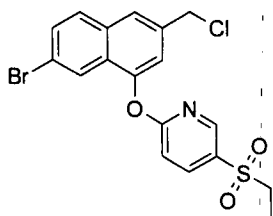
[6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-il]-metanol



A una solución del 6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftaleno-2-carboxilato de metilo (280 mg, 0,63 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade por goteo a -78°C en atmósfera de nitrógeno una solución de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en tolueno, 1,3 ml, 1,3 mmoles). Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente (el tiempo total de agitación entre 78°C y temperatura ambiente es de 3 horas). Se trata a 0°C la mezcla reaccionante con una solución acuosa de potasio sodio tartrato tetrahidratado, se calienta a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. Se extrae la

mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de gel de sílice (gel de sílice, 100-200 mesh, acetato de etilo al 30% en éter de petróleo), obteniéndose el [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-metanol (263 mg, 99%) en forma de aceite incoloro.

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

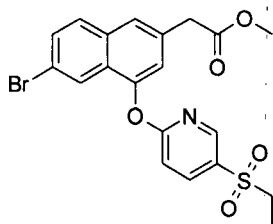


10

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

etanosulfonil-piridina (210 mg, 76 %) en forma de aceite amarillo.

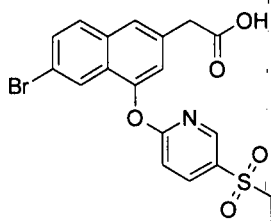
[6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



5

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

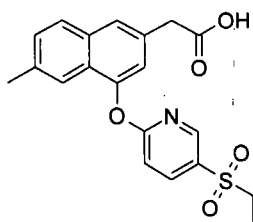
ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético



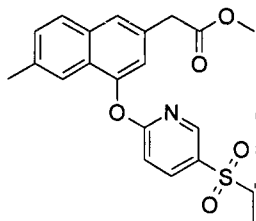
A partir del [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (23 mg, 0,05 nmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-bromo-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético (10,2 mg, 45%) en forma de sólido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

Ejemplo 13-1

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

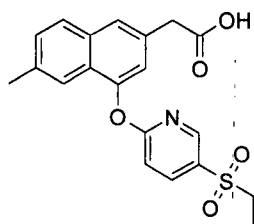


[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



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

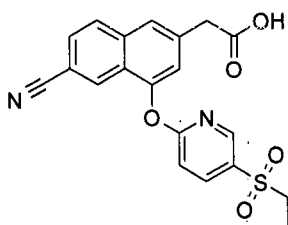
ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético



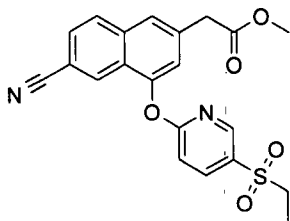
A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (20 mg, 0,05 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético (4,5 mg, 17%, dos pasos) en forma de polvo blanco. RMN- H^1 (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm = 8,66 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,18 (dd, J = 8,72, 2,40 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,38 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,15 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 3,16 (q, J = 7,16 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,34 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{20}H_{19}NO_5S$ = 385; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 386.

Ejemplo 14-1

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

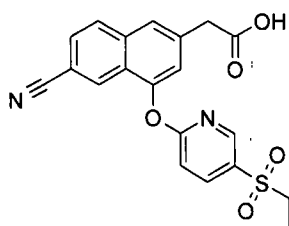


[6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo



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

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

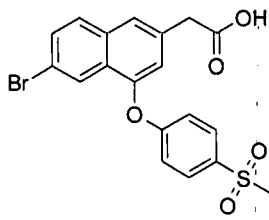


A partir del [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acetato de metilo (17 mg, 0,04 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [6-ciano-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-naftalen-2-il]-acético (1,1 mg) en forma de sólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,61 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,25 - 8,30 (m, 2 H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 7,42

(d, $J = 1,01$ Hz, 5 H), 7,31 (d, $J = 8,84$ Hz, 5 H), 3,90 (s, 2 H), 3,19 (q, $J = 7,24$ Hz, 2 H), 1,37 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{20}H_{16}N_2O_5S = 396$; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 397.

5 Ejemplo 15-1

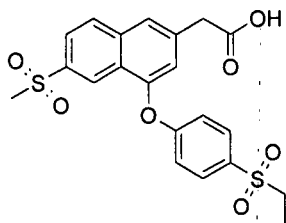
ácido [6-bromo-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acético



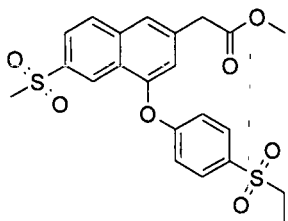
A partir del 6-bromo-4-hidroxinaftaleno-2-carboxilato
10 de metilo y el 1-etanosulfonil-4-fluorobenceno, aplicando un
método similar al descrito en el ejemplo 14-1, se obtiene el
ácido [6-bromo-4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-naftalen-2-il]-acé-
tico (10,4 mg, 63%) en forma de sólido amarillo. RMN-¹H (400
MHz, CDCl₃) δ ppm = 8,18 (s, 1 H), 7,89 (d, $J = 8,84$ Hz, 2
15 H), 7,76 (d, $J = 8,59$ Hz, 1 H), 7,57 - 7,68 (m, 2 H), 7,10 -
7,17 (m, 3 H), 3,80 (s, 2 H), 3,15 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H),
1,33 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{20}H_{17}BrO_5S =$
448; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 449.

Ejemplo 16-1

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



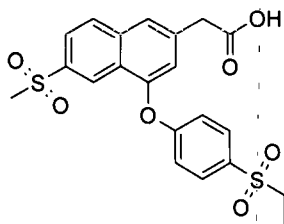
5 [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfonil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



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

naftalen-2-il]-acetato de metilo (11 mg) en forma de sólido amarillo.

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

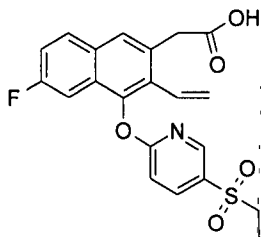


5

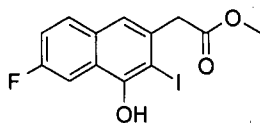
A partir del [4-(4-etanosulfonil-fenoxi)-6-metanosulfo-
nil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (11 mg, 0,024 mmoles),
aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1,
último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-
10 2-iloxi)-6-metil-naftalen-2-il]-acético (8 mg, 26%, dos pa-
sos) en forma de sólido amarillo. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ
ppm = 8,80 (s, 1 H), 8,05 - 8,09 (m, 1 H), 7,99 - 8,04 (m, 1
H), 7,94 (d, $J = 8,59$ Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,23 (d, $J =$
8,59 Hz, 2 H), 7,14 (s, 1 H), 3,85 (s, 2 H), 3,17 (q, $J =$
15 7,58 Hz, 2 H), 3,13 (s, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM
calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{O}_7\text{S}_2 = 448$; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] =$
449.

Ejemplo 17-1

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

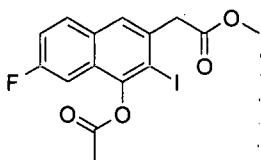


5 (6-fluor-4-hidroxi-3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo



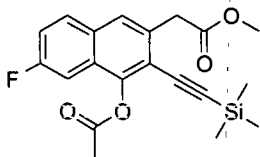
A una solución de (6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo (600 mg, 2,56 mmoles, el producto del 8°
10 paso del ejemplo 1-1) en cloroformo (260 ml) se le añade a 0°C la N-yodosuccinimida (577 mg, 2,56 mmoles). Se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita a temperatura ambiente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

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



A una solución agitada de (6-fluor-4-hidroxi-3-yodo-
5 naftalen-2-il)-acetato de metilo (500 mg, 1,4 mmoles) y 4-
dimetilaminopiridina (34 mg, 0,28 mmoles) en piridina (3 ml)
se le añade anhídrido acético (160 µl, 1,7 mmoles). Después
de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante
una noche, se diluye con ácido clorhídrico del 10% (20 ml) y
10 se extrae con acetato de etilo (30 ml × 2). Se reúnen las
fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml × 2), se secan
con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el
residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al
20% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-
15 3-yodo-naftalen-2-il)-acetato de metilo (300 mg, 53%) en
forma de sólido blanco.

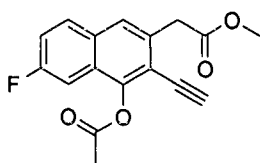
(4-acetoxi-6-fluor-3-trimetilsilaniletinil-naftalen-2-
il)-acetato de metilo



20 A una solución de (4-acetoxi-6-fluor-3-yodo-naftalen-2-
il)-acetato de metilo (300 mg, 0,75 mmoles) y trietilamina (3
ml) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añaden en una atmós-
fera de argón el bis(trifenilfosfina)dicloropaladio (II) (53
(JLLCCO: 277856.DOC v.2)

mg, 0,075 mmoles), yoduro de cobre (42 mg, 0,229 mmoles) y trimetilsilanilacetileno (108 mg, 1,12 mmoles). Después de calentar la mezcla resultante a 150°C con irradiación de microondas durante 6 minutos, se enfría, se diluye con acetato de etilo (20 ml) y se lava con salmuera (15 ml × 2). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-3-trimetilsilaniletinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (208 mg, 75%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

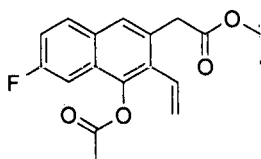
(4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



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

(4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo
(153 mg, 95%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

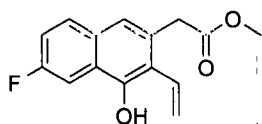
(4-acetoxi-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de
metilo



5

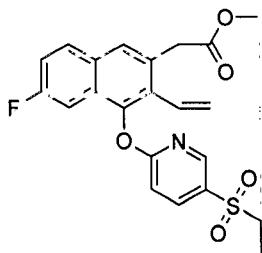
Se conecta al vacío un matraz de fondo redondo (5 ml) que contiene tricloruro de indio (38 mg, 0,40 mmoles), se calienta a 100°C durante 1 h y se neutraliza el vacío con nitrógeno. Se le añade mediante una jeringuilla una solución
10 de trietilsilano (46 mg, 0,4 mmoles) en acetonitrilo (4 ml), previamente enfriada a 0°C. Después de agitar la mezcla a 0°C durante 5 minutos, se le añaden el (4-acetoxi-3-etinil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo (60 mg, 0,20 mmoles) y una solución de trietilborano (solución 1M en tetrahidrofura-
15 no, 20 µl, 0,02 mmoles). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 3 horas, se vierte sobre agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (elu-
20 ción con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose el (4-acetoxi-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (39 mg, 62,9%) en forma de sólido pálido.

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



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

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

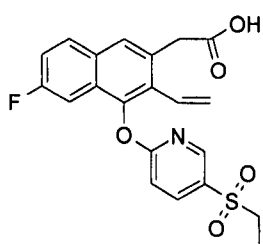


15

Se calienta a 100°C durante 30 minutos con irradiación de microondas una mezcla de (6-fluor-4-hidroxi-3-vinil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (22 mg, 0,084 mmoles), 2,5-bis-etanosulfonil-piridina (33 mg, 0,126 mmoles), yoduro potásico (5 mg), carbonato de cesio (68 mg, 0,21 mmoles), N,N-dimetil-formamida (0,5 ml) y acetona (1,5 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (elución

de gradiente con acetato de etilo del 0 al 50% en éter de petróleo), obteniéndose el [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-il-oxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (13 mg, 36,1%) en forma de sólido amarillo.

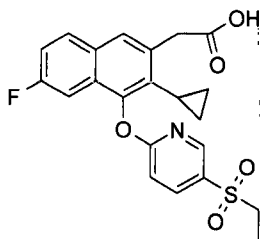
5 ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético



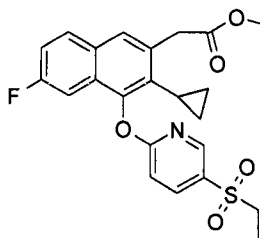
A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (8,6 mg, 0,02
10 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acético (1,4 mg) en forma de aceite viscoso blanco mate. RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J =
15 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 7,95 - 8,01 (m, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,68 (dd, J = 17,94, 11,62 Hz, 1 H), 5,47 - 5,58 (m, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,27 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el $C_{21}H_{18}FNO_5S$ = 415; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] =
20 416.

Ejemplo 18-1

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

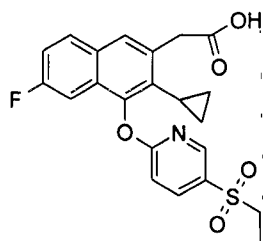


5 [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



A una solución enfriada de [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-vinil-naftalen-2-il]-acetato de metilo
10 (6,0 mg, 0,014 mmoles, éster de metilo del ejemplo 17-1) en tetrahidrofurano, se le añade a 0°C en una atmósfera de argón una solución de diazometano (0,1 M, 5 ml) en éter de dietilo, y después el acetato de paladio (1 mg) en dos porciones. Después de agitar la mezcla reaccionante a 0°C durante 2
15 horas, se trata con ácido acético (0,2 ml) para interrumpir la reacción y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en bruto del [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo en forma de aceite amarillo.

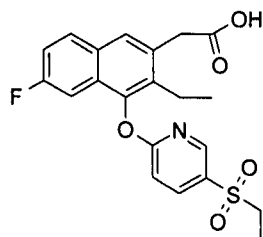
ácido[3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-2-il-
oxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético



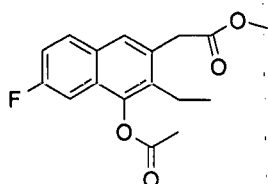
A partir del [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piridin-
5 2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo, aplicando
un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso,
se obtiene el ácido [3-ciclopropil-4-(5-etanosulfonil-piri-
din-2-iloxi)-6-fluor-naftalen-2-il]-acético (3,3 mg, 66%, dos
pasos) en forma de polvo blanco. RMN- H^1 (400 MHz, CD_3OD) δ
10 ppm = 9,31 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 9,15 (dd, $J = 8,84, 2,53$
Hz, 1 H), 8,85 (dd, $J = 9,60, 5,56$ Hz, 1 H), 8,62 (s, 1 H),
8,19 - 8,29 (m, 3 H), 4,80 (s, 2 H), 4,17 (q, $J = 7,33$ Hz, 2
H), 2,25 - 2,34 (m, 1 H), 1,94 (t, $J = 7,33$ Hz, 3 H), 1,55 -
1,64 (m, 2 H), 1,37 - 1,52 (m, 2 H); EM calculado para el
15 $C_{22}H_{20}FNO_5S = 429$; hallado (ESI $^+$) [(M+H) $^+$] = 430.

Ejemplo 19-1

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

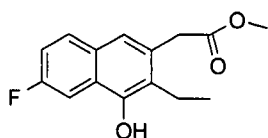


(4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo



A una solución de (4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-
5 2-il)-acetato de metilo (50 mg) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (10 mg). Se hidrogena la mezcla resultante con 40 psi de hidrógeno durante 2 horas y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el (4-acetoxi-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il)-acetato de metilo
10 (50 mg) en forma de aceite incoloro.

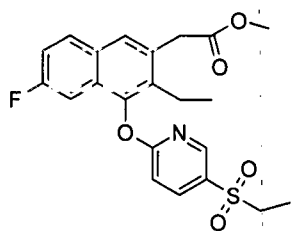
(3-etil-6-fluor-4-hidroxi-naftalen-2-il)-acetato de metilo



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

acetato de metilo (42 mg, 97,7%) en forma de sólido ligeramente amarillo.

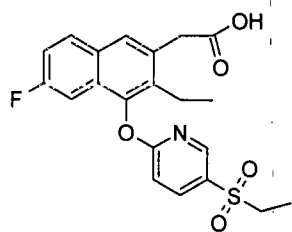
[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo



5

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

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



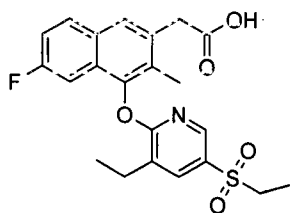
15

A partir del [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acetato de metilo (15 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-3-etil-6-fluor-naftalen-2-il]-acético (6,0 mg) en forma

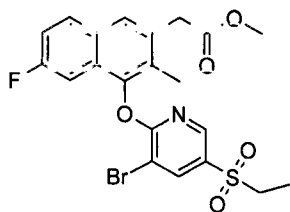
de semisólido blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm = 8,51 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 8,31 (dd, $J = 8,84, 2,53$ Hz, 1 H), 7,93 (dd, $J = 9,09, 5,56$ Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,24 - 7,32 (m, 2 H), 7,19 (dd, $J = 10,23, 2,40$ Hz, 1 H), 3,89 (s, 2 H),
 5 3,26 (q, $J = 7,49$ Hz, 2 H), 2,71 (q, $J = 7,58$ Hz, 2 H), 1,25 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H), 1,11 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM calculado para el $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{FNO}_5\text{S} = 417$; hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 418$.

Ejemplo 20-1

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

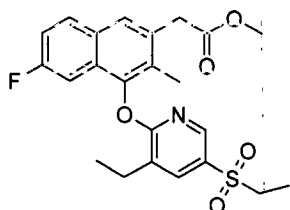


[4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



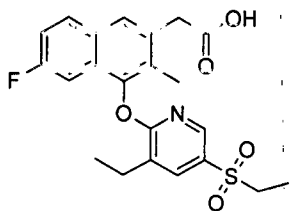
15 A partir del 6-fluor-4-hidroxi-3-metil-naftalen-2-il)-acetato de metilo (124 mg, 0,50 mmoles) y 3-bromo-2-cloro-5-etanosulfonil-piridina (157 mg, 0,55 mmoles), aplicando un método similar al descrito para el éster de metilo del ejemplo 2-1, se obtiene el [4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato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

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



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

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

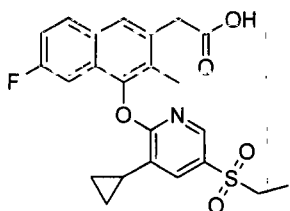


20 A partir del [4-(5-etanosulfonil-3-etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (18

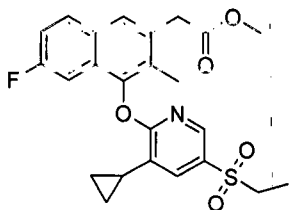
mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-
1, último paso, se obtiene el ácido [4-(5-etanosulfonil-3-
etil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético
(2,9 mg) en forma de polvo blanco. RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ
5 ppm = 8,34 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H), 8,08 (d, $J = 2,53$ Hz, 1 H),
7,85 (dd, $J = 8,97, 5,43$ Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,17 - 7,28
(m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,15 (q, $J = 7,41$ Hz, 2 H), 3,04 (q,
 $J = 7,58$ Hz, 2 H), 2,20 - 2,24 (m, 3 H), 1,50 (t, $J = 7,45$
Hz, 3 H), 1,34 (t, $J = 7,45$ Hz, 3 H); EM calculado para el
10 $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{FNO}_5\text{S} = 431$; hallado (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+] = 432$.

Ejemplo 21-1

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



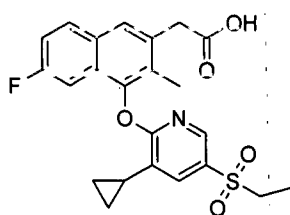
15 [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-
fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo



A partir del 4-(3-bromo-5-etanosulfonil-piridin-2-il-
oxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (49 mg,
20 0,10 mmoles) y el ácido ciclopropilborónico (17 mg, 0,20
mmoles), aplicando un método similar al descrito para el és-

ter de metilo del ejemplo 20-1, se obtiene el [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (25 mg, 54,7%) en forma de sólido blanco.

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

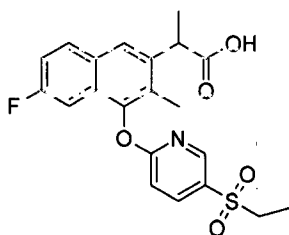


A partir del [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acetato de metilo (25 mg), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido [4-(3-ciclopropil-5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-acético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

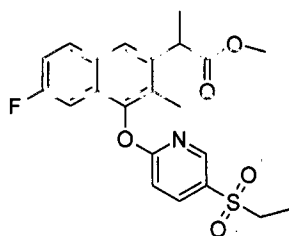
RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm = 8,28 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,85 (dd, J = 8,97, 5,43 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,21 - 7,28 (m, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 3,13 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,42 - 2,52 (m, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,32 (t, J = 7,33 Hz, 3 H), 1,22 - 1,26 (m, 2 H), 0,91 - 1,04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

Ejemplo 22-1

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



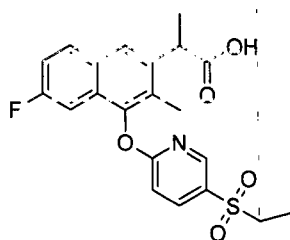
5 2-[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo



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

etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo (220 mg, 85,1%) en forma de sólido blanco.

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



A partir del 2-[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propionato de metilo (220 mg, 0,510 mmoles), aplicando un método similar al descrito en el ejemplo 1-1, último paso, se obtiene el ácido 2-[4-(5-etanosulfonil-piridin-2-iloxi)-6-fluor-3-metil-naftalen-2-il]-propiónico (205 mg, 96,4%) en forma de sólido blanco. RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm = 8,51 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 8,31 (dd, J = 6,06, 2,78 Hz, 1 H), 7,92 - 7,97 (m, J = 5,31, 3,54 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,23 - 7,32 (m, 3 H), 4,14 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 3,26 (q, J = 7,33 Hz, 2 H), 2,29 (s, 3 H), 1,61 (d, J = 7,07 Hz, 3 H), 1,26 (t, J = 7,45 Hz, 3 H); EM calculado para el C₂₁H₂₀FN₂O₅S = 417; hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] = 418.

Actividad y uso de los compuestos

Los compuestos de la fórmula I poseen propiedades farmacológicas valiosas. Se ha encontrado que dichos compuestos son antagonistas o agonistas parciales del receptor CRTH2 y pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y

trastornos asociados con dicho receptor, por ejemplo el asma. La actividad de los presentes compuestos como antagonistas o agonistas parciales del receptor CRTH2 se demuestra con los siguientes ensayos biológicos.

5 Ensayo de fijación del receptor CRTH2 humano

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

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

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

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

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

Los compuestos de los ejemplos anteriores (que se recogen en la tabla siguiente) se ensayan aplicando el anterior ensayo de fijación sobre el receptor CRTH2 humano. Los resultados del ensayo indican que todos estos compuestos tienen actividad de fijación, presentando valores IC_{50} comprendidos entre menos de 0,0010 μM y 0,3785 μM tal como se indica a continuación:

Ejemplo nº	fijación sobre el CRTH2 humano, IC_{50} (μM)
Ejemplo 1-1	0,0023
Ejemplo 1-2	0,0031
Ejemplo 1-3	0,0085
Ejemplo 1-4	0,0067
Ejemplo 1-5	0,0093

Ejemplo n°	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 1-6	0,0071
Ejemplo 1-7	0,0035
Ejemplo 1-8	0,0033
Ejemplo 1-9	0,0037
Ejemplo 1-10	0,0033
Ejemplo 1-11	0,0056
Ejemplo 1-12	0,0025
Ejemplo 1-13	0,0023
Ejemplo 1-14	0,0191
Ejemplo 1-15	0,0053
Ejemplo 1-16	0,0191
Ejemplo 1-17	0,0105
Ejemplo 1-18	0,0026
Ejemplo 1-19	0,0026
Ejemplo 1-20	0,0181
Ejemplo 1-21	0,0047
Ejemplo 1-22	0,0054
Ejemplo 1-23	0,09729
Ejemplo 2-1	0,0032
Ejemplo 2-2	0,0023
Ejemplo 2-3	0,0075
Ejemplo 2-4	0,0028
Ejemplo 2-5	0,0035
Ejemplo 2-6	0,0027
Ejemplo 2-7	0,0022
Ejemplo 2-8	0,0045

Ejemplo n°	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 2-9	0,0027
Ejemplo 2-10	0,0073
Ejemplo 2-11	0,0030
Ejemplo 2-12	0,0018
Ejemplo 2-13	0,0024
Ejemplo 2-14	0,0016
Ejemplo 2-15	0,0026
Ejemplo 2-16	0,0034
Ejemplo 2-17	0,0037
Ejemplo 2-18	0,0017
Ejemplo 2-19	0,0124
Ejemplo 2-20	0,0025
Ejemplo 2-21	0,0024
Ejemplo 2-22	0,0024
Ejemplo 2-23	0,0021
Ejemplo 2-24	0,0082
Ejemplo 2-25	0,0024
Ejemplo 2-26	0,0023
Ejemplo 2-27	0,0029
Ejemplo 2-28	0,0050
Ejemplo 2-29	0,0028
Ejemplo 2-30	0,0027
Ejemplo 2-31	0,0036
Ejemplo 2-32	0,0009
Ejemplo 2-33	0,0027
Ejemplo 2-34	0,0031

Ejemplo n°	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 2-35	0,0029
Ejemplo 2-36	0,00002
Ejemplo 2-37	0,0019
Ejemplo 2-38	0,0022
Ejemplo 2-39	0,0020
Ejemplo 2-40	0,0063
Ejemplo 2-41	0,0017
Ejemplo 2-42	0,0029
Ejemplo 2-43	0,0018
Ejemplo 2-44	0,0100
Ejemplo 2-45	0,1344
Ejemplo 3-1	0,0129
Ejemplo 3-2	0,0047
Ejemplo 4-1	0,0079
Ejemplo 4-2	0,0213
Ejemplo 5-1	0,0031
Ejemplo 6-1	0,0321
Ejemplo 7-1	0,1302
Ejemplo 8-1	0,0033
Ejemplo 8-2	0,0026
Ejemplo 9-1	0,0075
Ejemplo 10-1	0,0103
Ejemplo 11-1	0,0077
Ejemplo 12-1	0,0053
Ejemplo 13-1	0,0737
Ejemplo 14-1	0,0033

Ejemplo n°	fijación sobre el CRTH2 humano, IC ₅₀ (µM)
Ejemplo 15-1	0,0054
Ejemplo 16-1	0,0915
Ejemplo 17-1	0,01245
Ejemplo 18-1	0,0067
Ejemplo 19-1	0,0175
Ejemplo 20-1	0,0029
Ejemplo 21-1	0,0028
Ejemplo 22-1	0,3785

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

Condiciones de cultivo celular

5 Las células CHO-K1 transfectadas previamente con G-alfa
16 se transfectan después con el receptor CRTH2 humano y el
gen de resistencia a la neomicina. Después de la selección en
800 µg/ml de G418 (geneticina), se ensayan los clones
individuales para determinar su expresión en el receptor en
10 base a la tinción con una IgG CRTH2 antihumana, y ensayando
después su respuesta a la 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglan-
dina D₂ (DK-PDG₂) (ligando) en el ensayo de flujo Ca²⁺. Se
clonan los clones positivos limitando la clonación de
dilución. Se cultivan las células transfectadas en un medio
15 Ham's F-12 suplementado con suero fetal bovino al 10%, 2 mM
glutamina, 100 U/ml de penicilina/100 µg/ml de estrepto-
micina, 200 µg/ml de higromicina B y 800 µg/ml de G418
(geneticina). Se recolectan las células con tripsina-EDTA
(tripsina-ácido etilenodiaminatetraacético) y se cuentan

empleando el reactivo ViaCount® (de Guava Technologies, Inc. que contiene dos colorantes de fijación de DNA, que permiten al usuario del reactivo distinguir entre células viables y no viables). Se ajusta el volumen de la suspensión celular a 2,5 x 10⁵ células/ml con medio de cultivo completo. Se dispensan partes alícuotas de 50 µl a las microplacas negras/transparentes BD Falcon™ de 384 hoyos (de BD Biosciences, una división de Becton, Dickinson and Company) y se colocan las microplacas en un incubador a 37°C con CO₂ durante una noche.

10 Al día siguiente se emplean las microplacas para el ensayo.

Carga del colorante y ensayo

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

15
20

Para la incubación, se preparan las placas de compuestos de ensayo añadiendo 90 µl de tampón HBSS/20 mM HEPES/0,005% BSA a los 2 µl de compuestos diluidos en serie. Para preparar los compuestos diluidos en serie, se disuelve el patrón 20 mM de los compuestos en DMSO 100%. La placa de

25

dilución de los compuestos se dispone del modo siguiente: se depositan en el hoyo n° 1 5 µl de compuesto más 10 µl de DMSO. En los hoyos 2-10 se depositan 10 µl de DMSO. Se mezclan 5 µl y se transfieren del hoyo n° 1 al hoyo n° 2. Se continúan las diluciones 1:3 en serie a los largo de 10 pasos. Se transfieren 2 µl de compuesto diluido a hoyos duplicados de una "placa de ensayo" de 384 hoyos y después se les añaden 90 µl de tampón.

Después de la incubación, tanto las placas de células como las "placas de ensayo" se introducen en el lector de placas fluorimétrico para la formación de imágenes (FLIPR®) y se transfieren 20 µl de los compuestos diluidos a las placas de las células mediante el FLIPR®. Entonces se incuban las placas a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de 1 hora de incubación, se vuelven las placas al FLIPR® y se añaden 20 µl de 4,5X ligando concentrado a las placas de las células. Durante el ensayo se registran las lecturas de fluorescencia simultáneamente de los 384 hoyos de la placa de las células cada 1,5 segundos. Se registran cinco lecturas para establecer una línea de base estable, después se añaden 20 µl de muestra rápidamente (30 µl/s) y de forma simultánea a cada hoyo de la placa de las células. El seguimiento de la fluorescencia es continuo antes, durante y después de la adición de muestra, durante un tiempo total de 100 segundos. Se determinan las respuestas (aumento del pico de fluorescencia) de cada hoyo después de la adición del agonista. Se toma la lectura inicial de la fluorescencia, antes de la estimulación con ligando, como línea de base de valor cero

para los datos de los hoyos. Las respuestas se expresan en forma de inhibición en % del control que es el tampón sin muestra. El valor IC_{50} , definido como la concentración de un compuesto necesaria para conseguir una inhibición del 50% del control de tampón, se calcula ajustando la los datos de inhibición porcentual de 10 concentraciones a un modelo sigmoidal de dosis-respuesta (4 parámetros lógicos) empleando el programa informático Genedata Screener® Condoseo [de Genedata AG, modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B-A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Los compuestos representativos específicos sometidos al ensayo de fijación se someten al anterior ensayo FLIPR® (compuestos de los ejemplos de 1-1 a 2-5, de 2-7 a 2-18, 2-20, de 2-23 a 2-26, de 2-28 a 2-35, de 2-37 a 11-1, 15-1 y 16-1). Los resultados del ensayo FLIPR® indican que, con excepción de los compuestos de los ejemplos 1-1 y 7-1 (que presentan valores IC_{50} de 5 y 4,198 μM , respectivamente), todos los compuestos representativos sometidos a este ensayo poseen valores IC_{50} comprendidos entre menos de 0,0001 μM y 1,4078 μM .

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

Se recurre a la inhibición de la producción de la IL-13 inducida por la 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D₂ (DK-PGD₂)-en células "helper T" de tipo 2 (Th2) para evaluar la potencia celular de los compuestos.

Se establecen cultivos de células Th2 a partir de sangre de voluntarios humanos, con arreglo al procedimiento

siguiente. En primer lugar se aíslan células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de 50 ml de sangre fresca mediante una centrifugación de gradiente de densidad Ficoll-Hypaque y posterior precipitación de las células CD4⁺ empleando un kit 5 II de aislamiento de células CD4⁺ T (de Miltenyi Biotec Inc.). Después se diferencian las células CD4⁺ T de las células Th2 cultivando las células en un medio X-VIVO 15® (de Cambrex BioScience Walkersville Inc.) que contienen un 10% de suero AB humano (suero de sangre de tipo AB de Invitrogen 10 Corporation), 50 U/ml de interleucina-2 recombinante humana (rhIL-2) (de PeproTech Inc.) y 100 ng/ml de interleucina-4 recombinante humana (rhIL-4) (de PeproTech Inc.) durante 7 días. Se aíslan las células Th2 empleando un kit CD294 (CRTH2) MicroBead (de Miltenyi Biotec Inc.) y se amplifican 15 en un medio X-VIVO 15® que contiene un 10% de suero AB humano y 50 U/ml de rhIL-2 durante un período de 2 a 5 semanas. En general, del 70% al 80% de las células Th2 empleadas en el ensayo son CRTH2-positivas si se analizan por clasificación celular activada con fluorescencia empleando el anticuerpo 20 BM16 (del modo descrito previamente) conjugado con la ficoeritrina (PE).

Para determinar la potencia inhibidora celular, los compuestos de varias concentraciones se incuban con $2,5 \times 10^4$ células Th2 y 500 nM DK-PGD₂ a 37°C durante 4 h en 200 µl de 25 medio X-VIVO 15® que contiene un 10% de suero AB humano. Se detecta la producción de la IL-13 en el medio por un ensayo ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) empleando un kit llamado "Instant ELISA™" (de Bender MedSystems Inc.) con

arreglo al procedimiento descrito por el fabricante. La producción espontánea de la IL-13 en las células Th2 se determina en ausencia de estimulación con DK-PGD2 y este valor se resta del obtenido en presencia de cada una de las 5 concentraciones de compuesto para determinar la inhibición porcentual y calcular los valores IC₅₀.

La inhibición porcentual de la producción de la interleucina 13 (IL-13) de varias concentraciones de un compuesto se calcula con arreglo a la fórmula siguiente: [1-(producción 10 de la IL-13 en presencia de compuesto)/(producción de la IL-13 en presencia de 0,15% DMSO)]x100. El valor IC₅₀, definido como la concentración de un compuesto que se requiere para lograr la inhibición del 50% de la producción de la IL-13, se calcula ajustando los datos de la inhibición porcentual de 7 15 concentraciones a un modelo sigmoidal de dosis-respuesta (4 parámetros lógicos) con el programa informático XLfit® software Excel add-in [ID Business Solutions Ltd., modelo 205, en el que $F(x) = (A + (B - A) / (1 + ((C/x)^D)))$].

Se someten compuestos representativos al ensayo de fi- 20 jación aplicando el anterior ensayo de producción de la IL-13 inducida por la DK-PGD₂ (ejemplos de 1-2 a 1-13, de 2-1 a 2-8, de 2-10 a 2-30, de 2-32 a 5-1, 8-1 y de 9-1 a 11-1). Los resultados del ensayo de producción de la IL-13 inducida por la DK-PGD₂ ponen de manifiesto que estos compuestos poseen 25 actividad inhibidora de la producción de la IL-13, con valores IC₅₀ comprendidos entre 0,0007 µM y 1,7419 µM.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles, porque los compuestos ensayados presentan acti-

vidad en por lo menos uno de los tres ensayos anteriores (es decir, fijación sobre el receptor CRTH2) y por ello pueden ser útiles como antagonistas o agonistas parciales para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con este receptor, por ejemplo el asma.

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

La presente invención se refiere también a la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I en combinación o asociación con otros fármacos o compuestos activos para el tratamiento de enfermedades y trastornos inflamatorios o alérgicos. En una forma de ejecución, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la prevención de tales enfermedades o trastornos que consiste en administrar a un ser humano o un animal de forma simultánea, sucesiva o por separado, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I y otro fármaco o agente activo (por ejemplo, otro

fármaco o agente antiinflamatorio o antialérgico). Estos fármacos o agentes activos adicionales pueden ser iguales, similares o completamente distintos en cuanto al mecanismo de acción. Los fármacos o agentes activos adicionales idóneos
5 pueden incluir, pero no se limitan a: agonistas beta2-adrenérgicos, por ejemplo el albuterol o salmeterol; los corticosteroides, por ejemplo la dexametasona o la fluticasona; las antihistaminas, como la loratidina; los antagonistas de leucotrienos, por ejemplo el montelukast o zafirlukast; las
10 terapias con anticuerpos anti-IgE, por ejemplo el omalizumab; los antiinfecciosos, como el ácido fusídico (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica); los antifúngicos, por ejemplo el clotrimazol (en particular para el tratamiento de la dermatitis atópica); los inmunosupresores,
15 por ejemplo el tacrolimus y pimecrolimus; otros antagonistas de PGD2 que actúan en otros receptores, por ejemplo los antagonistas de DP; los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 4, por ejemplo el cilomilast; los fármacos que modulan la producción de citoquina, por ejemplo los inhibidores de la
20 enzima convertidora de TNF-alfa (TACE); los fármacos que modulan la actividad de las citoquinas IL-4 e IL-5 de Th2 como son los anticuerpos monoclonales bloqueadores y los receptores solubles; los agonistas PPAR-gamma, por ejemplo la rosiglitazona; y los inhibidores de la 5-lipoxigenasa, por
25 ejemplo el zileuton.

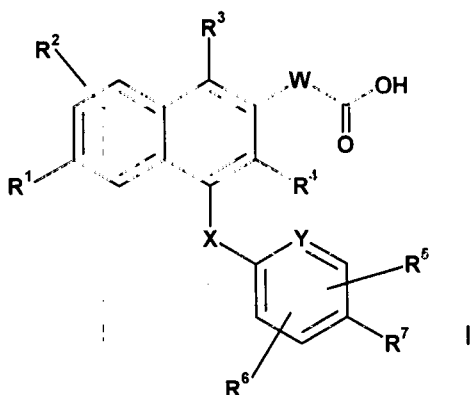
A menos que se indique lo contrario, todos los compuestos de los ejemplos se obtienen y se caracterizan del modo

- 193 -

descrito. Todas las patentes y publicaciones aquí citadas se incorporan a la presente como referencias en su totalidad.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de la fórmula I:



o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en

5 el que:

W es C(H)₂, C(H)₂-C(H)₂, C(H)(CH₃), CH₂-C(H)(CH₃) o C(H)(CH₃)-CH₂;

X se elige entre el grupo formado por:

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

15 Y es carbono o nitrógeno;

R¹ se elige entre el grupo formado por:

- (1) hidrógeno,
- (2) halógeno,
- (3) metilo opcionalmente sustituido por flúor,
- 20 (4) alcoxi inferior opcionalmente sustituido por flúor,
- (5) ciano y

(6) alquilsulfonilo inferior;

R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, alquilo inferior o alcoxi inferior;

R^3 es hidrógeno, flúor, cloro, bromo o metilo;

5 R^4 se elige entre el grupo formado por:

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

(3) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor,

(4) cicloalquilo inferior y

10 (5) etenilo;

R^5 y R^6 , con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por:

(1) hidrógeno,

(2) halógeno,

15 (3) alquilo inferior,

(4) ciano y

(5) cicloalquilo inferior;

R^7 es ciano o $S(O)_2-R^8$, en el que R^8 se elige entre el grupo formado por:

20 (1) alquilo inferior,

(2) cicloalquilo inferior,

(3) fenilo opcionalmente sustituido por (a) halógeno,

(b) alquilo inferior opcionalmente sustituido por flúor,

o (c) alcoxi inferior;

25 (4) alquilamino inferior,

(5) dialquiloamino inferior,

(6) heterocicloalquilo inferior opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo inferior o alcóxicarbonilo inferior y

(7) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

5

2. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $C(H)_2$.

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

10 4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es $N(H)$.

5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que X es S, $S(O)$, o $S(O)_2$.

15 6. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $C(H)_2$, X es O, Y es carbono y R^7 es $S(O)_2-R^8$.

7. Un compuesto de la reivindicación 1, en el que W es $C(H)_2$, X es O, Y es nitrógeno y R^7 es $S(O)_2-R^8$.

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R^2 es hidrógeno.

20 9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R^1 es halógeno.

10. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R^1 es flúor y R^2 es hidrógeno.

25 11. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R^3 es hidrógeno, flúor o metilo; R^3 es con preferencia hidrógeno.

12. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R^4 es hidrógeno, flúor o metilo; R^4 es con preferencia metilo.

13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R^5 y R^6 , con independencia entre sí se eligen entre el grupo formado por: (1) hidrógeno, (2) flúor, (3) cloro, (4) metilo y (5) ciano.

14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que por lo menos uno de R^5 o R^6 es hidrógeno.

15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en el que R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

16. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15, en el que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

- (1) metilo,
- (2) etilo,
- (3) propilo,
- (4) isopropilo,
- (5) butilo,
- (6) ciclopropilo,
- (7) ciclobutilo,
- (8) ciclopentilo,
- (9) dimetilamino,
- (10) dietilamino,
- (11) pirrolidin-1-ilo,
- (12) morfolin-4-ilo,

- (13) 4,4-difluor-piperidin-1-ilo,
- (14) 4-metil-piperazin-1-ilo y
- (15) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

5 17. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre el grupo formado por:

- (1) metilo, (2) etilo, (3) isopropilo, (4) butilo, (5) dimetilamino, (6) dietilamino, (7) pirrolidin-1-ilo,
- 10 (8) 4-metil-piperazin-1-ilo y (9) 2-oxa-6-aza-espiro[3.3]hept-6-ilo.

18. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 se elige entre
15 el grupo formado por:

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

19. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en el que R^7 es $S(O)_2-R^8$ y R^8 es etilo.

25 20. Un compuesto de la reivindicación 1 elegido entre el grupo formado por:

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

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

21. Una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 20.

22. Un éster farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la reivindicación 20.

5 23. Una composición farmacéutica que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 24. El uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis del asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), la rinitis alérgica, la inflamación alérgica y la dermatitis atópica.

15 25. La invención tal como se ha descrito, en especial con referencia a los nuevos compuestos, compuestos intermedios, medicamentos, usos y procesos.

222



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

IES

No. 11-036992- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:25:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐ Indicación que solicita una patente

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Descripción de la invención

☐ Dibujos de ser estos pertinentes

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art .33 Decisión 486/00, Circular Única

(1) ☒ Indicación que se solicita una PCT

(2) ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resume)

☐ Dibujos de ser estos pertinentes.

(2) ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita Diseño Industrial

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que Incorpora el diseño

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐ Representación gráfica de un esquema de trazado

☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 36992
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/64810
	Fecha inicio fase nacional	17/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	011472

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Se deberá aclarar el documento de cesión de derechos de los inventores al solicitante, por cuanto el documento aportado, indica que la cesión de derechos va dirigida a F. HOFFMANN - LA ROCHE INC., y en el petitorio fase nacional el solicitante es F. HOFFMANN - LA ROCHE AG.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese al presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL. 2011
adpall

MA

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 36992
	Solicitud internacional	PCT/EP2009/64810
	Fecha inicio fase nacional	17/06/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	11473

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado exceda de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


CARLOS DANIEL LEMUS GIRALDO
Profesional Universitario 2044-09 (P) con asignación de funciones
de la Dirección de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 JUL 2011
adpall