

C_3-C_7 cycloalkyl, NR^6R^7 , OR^6 , $S(O)_nR^6$ (where n is 0, 1 or 2);

or

- 5 R^1 and R^2 together can form a 3-8 membered ring optionally containing one or more atoms selected from O, S, NR^6 and itself optionally substituted by one or more C_1-C_3 alkyl or halogen;

- 10 R^3 represents C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl which may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_3-C_7 cycloalkyl, OR^6 and NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (where $n = 0, 1$ or 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ and $NR^6SO_2R^7$;

- 15 R^4 and R^5 independently represent hydrogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl, the latter two groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_3-C_7 cycloalkyl, OR^6 and NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (where $n = 0, 1$ or 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ and $NR^6SO_2R^7$;

or

- 20 R^4 and R^5 together with the nitrogen atom to which they are attached can form a 3-8 membered saturated heterocyclic ring optionally containing one or more atoms selected from O, $S(O)_n$ (where $n = 0, 1$ or 2), NR^8 , and itself optionally substituted by halogen or C_1-C_3 alkyl;

- 25 R^6 and R^7 independently represents a hydrogen atom or C_1-C_6 alkyl;

R^8 is hydrogen, C_1-C_4 alkyl, $-COC_1-C_4$ alkyl, $CO_2C_1-C_4$ alkyl or $CONR^6C_1-C_4$ alkyl;

- 30 R^9 represents aryl, heteroaryl, C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl, the latter two groups may be optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_3-C_7 cycloalkyl, aryl, heteroaryl OR^6 and NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (where $n = 0, 1$ or 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ and $NR^6SO_2R^7$;

- 35 R^{10} and R^{11} independently represent aryl or heteroaryl, hydrogen, C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl, the latter two groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_3-C_7 cycloalkyl, aryl, heteroaryl, OR^6 and NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (where $n = 0, 1$ or 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ and $NR^6SO_2R^7$;

or

R^{10} and R^{11} together with the nitrogen atom to which they are attached can form a 3-8 membered saturated heterocyclic ring optionally containing one or more atoms selected from O, $S(O)_n$ (where $n = 0, 1$ or 2), NR^6 , and itself optionally substituted by halogen or

5 C_1-C_3 alkyl.

2. A compound according to claim 1 in which X is halogen, cyano, nitro, $S(O)_nR^6$ or C_{1-4} alkyl which is substituted by one or more halogen atoms;

10 3. A compound according to claim 1 in which X is trifluoromethyl, nitro, cyano or halogen.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3 in which Y is hydrogen, halogen or C_{1-3} alkyl.

15 5. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which Z is phenyl, pyridinyl, pyrimidyl, naphthyl, quinolyl, benzo[b]thienyl or benzofuranyl each optionally substituted with substituents as defined in claim 1.

20 6. A compound according to any one of claims 1 to 4 in which Z is phenyl optionally substituted with substituents as defined in claim 1.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6 in which both R^1 and R^2 are hydrogen or one is hydrogen and the other is methyl or ethyl or both are methyl.

25 8. A compound according to any one of claims 1 to 7 selected from:

{[5-Chloro-4'-(ethylthio)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[4',5-Dichlorobiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

30 {[5-Chloro-4'-cyanobiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[5-Chloro-4'-methoxybiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

(4-Chloro-2-quinolin-8-ylphenoxy)acetic acid,

{[5-Chloro-3',4'-dimethoxybiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

2'-(Carboxymethoxy)-5'-chlorobiphenyl-4-carboxylic acid

35 {[5-Chloro-4'-(methylsulfonyl)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-2'-methylbiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[5-Cyanobiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[5-Nitrobiphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

{[4'-(Methylthio)-5-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid

- {[4'-(Methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid,
 {[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)biphenyl-2-yl]oxy}acetic acid
 (4-Chloro-2-pyrimidin-5-ylphenoxy)acetic acid,
 {2-[5-(Aminosulfonyl)pyridin-2-yl]-4-chlorophenoxy}acetic acid
 5 [2-(2-Aminopyrimidin-5-yl)-4-chlorophenoxy]acetic acid, trifluoroacetate salt
 [4-Chloro-2-(4-methyl-2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)phenoxy]acetic acid
 {4-Chloro-2-[2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl]phenoxy}acetic acid
 [4-Chloro-2-(2-morpholin-4-ylpyrimidin-5-yl)phenoxy]acetic acid
 {4-Chloro-2-[2-(methylamino)pyrimidin-5-yl]phenoxy}acetic acid
 10 {2-[2-(Benzylamino)pyrimidin-5-yl]-4-chlorophenoxy}acetic acid
 [4-Chloro-2-(2-piperidin-1-ylpyrimidin-5-yl)phenoxy]acetic acid
 (4-Chloro-2-{2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}phenoxy)acetic acid
 [[2',5-Dichloro-4'-(ethylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 [[2'-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 15 [[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 [[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid,
 [[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-2'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 2-[[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-propanoic acid
 2-[[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-
 20 propanoic acid
 2-[[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2R)-
 propanoic acid,
 2-[[2',5-Dichloro-4'-(ethylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid,
 2-[[2'-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-
 25 propanoic acid
 2-[[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-2-methyl-
 propanoic acid,
 2-[[4'-(Ethylsulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-butanoic
 acid,
 30 [4-Chloro-2-[2-[(methylsulfonyl)(phenylmethyl)amino]-5-pyrimidinyl]phenoxy]-acetic
 acid
 [4-Chloro-2-[2-[(ethylsulfonyl)(phenylmethyl)amino]-5-pyrimidinyl]phenoxy]-acetic acid
 [2-[2-[Acetyl(phenylmethyl)amino]-5-pyrimidinyl]-4-chlorophenoxy]-acetic acid
 [[4'-(Ethylsulfonyl)-5-fluoro-2'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 35 [[4'-(Ethylsulfonyl)-4,5-difluoro-2'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 [[4'-(Ethylsulfonyl)-3,5-difluoro-2'-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 [2-(2-Amino-5-methyl-3-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-acetic acid
 [[4'-Amino-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid
 [[4'-Amino-2'-chloro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-acetic acid

- [[2'-Chloro-4'-hydroxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(2,4-Dimethoxy-5-pyrimidinyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [[2'-Chloro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2',5-Bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 5 [[5'-Fluoro-2'-methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[5'-Cyano-2'-methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Chloro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2',5'-Dimethyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[5'-Chloro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 10 [[2'-Fluoro-6'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Fluoro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[[(Ethylamino)carbonyl]amino]-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2'-Methyl-4'-[[(methylamino)carbonyl]amino]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 15 [[4'-[[(Cyclopropylamino)carbonyl]amino]-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2'-Methyl-4'-[[(propylamino)carbonyl]amino]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid,
 20 [[2',4'-Dimethyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[5'-Fluoro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-(Aminocarbonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Fluoro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2',5'-Difluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 25 [[5'-(Aminosulfonyl)-2'-chloro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Cyano-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Chloro-2'-fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2',5'-Difluoro-4'-methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2'-fluoro-5'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 30 [[2'-Fluoro-4'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Methoxy-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-(Aminosulfonyl)-2',5'-difluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 acid
 [2-Benzo[*b*]thien-3-yl-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 35 [2-(2-Benzofuranyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [[4'-Chloro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-(1-Methylethyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3',4'-Difluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid

- [[4'-Ethyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1':4',1''-terphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-(Trifluoromethoxy)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2',3'-Dichloro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 5 [[4'-(1,1-Dimethylethyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(6-Methoxy-2-naphthalenyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [[4'-(Ethylthio)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Acetyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(2-Chloro-5-methyl-4-pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid,
 10 [[5'-(Aminosulfonyl)-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid,
 [2-(8-Quinoliny)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid,
 [[3'-Cyano-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid,
 [2-[4-Methyl-6-[methyl(methylsulfonyl)amino]-3-pyridinyl]-4-(trifluoromethyl) phenoxy]-
 acetic acid,
 15 [[2'-Methyl-5'-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid,
 2'-(Carboxymethoxy)-5'-(trifluoromethyl)- [1,1'-biphenyl]-3-carboxylic acid, 3-methyl
 ester
 2'-(Carboxymethoxy)-5'-(trifluoromethyl)- [1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid, 2-methyl
 ester
 20 [[5-(Trifluoromethyl)[1,1':4',1''-terphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Fluoro-2',4'-dimethyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2'-Nitro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid,
 [[2'-Methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Chloro-2'-methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 25 [[5-(Trifluoromethyl)[1,1':3',1''-terphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 2'-(Carboxymethoxy)-5'-(trifluoromethyl)- [1,1'-biphenyl]-4-carboxylic acid, 4-methyl
 ester
 [[4'-Nitro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[5-(Trifluoromethyl)-3'-[(trifluoromethyl)thio][1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 30 [[5-(Trifluoromethyl)-4'-[(trifluoromethyl)thio][1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Methyl-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 35 [2-(3-Pyridinyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [[2'-Fluoro-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[2'-Methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Methoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid

- [[3'-(Ethylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[3'-Propoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-Propoxy-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(2-Amino-4-methyl-5-pyrimidinyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 5 [[4'-Cyano-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4',5-Bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-(2-Naphthalenyl)-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [[4'-(1-Pyrrolidinylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(Dimethylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 10 [[4'-[(Phenylmethyl)amino]sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(2,2,2-Trifluoroethyl)amino]sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-
 acetic acid
 [[4'-[(5-Methyl-2-thiazolyl)amino]sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-
 15 acetic acid
 [[4'-[(Phenylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(Diethylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(Cyclopropylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(Aminosulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 20 [[4'-[(Methylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [[4'-[(4-Methyl-1-piperazinyl)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]- acetic acid
 [2-[4-Methyl-2-(5-methyl-1,1-dioxido-1,2,5-thiadiazolidin-2-yl)-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 25 [2-[4-Methyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [2-[2-(1,1-Dioxido-2-isothiazolidinyl)-4-methyl-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid, ammonium salt
 [2-[2-(3-Hydroxy-1-azetidiny)-4-methyl-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-
 30 acetic acid
 [2-[4-Methyl-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-
 acetic acid
 [2-[4-Methyl-2-(1-pyrrolidinyl)-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [2-[2-(Dimethylamino)-4-methyl-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 35 [2-[5-Methyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]-4-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid
 [2-[2-[[Dimethylamino)sulfonyl]amino]-4-methyl-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]- acetic acid

- [[2'-Chloro-4'-[(methoxycarbonyl)amino]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic acid
- 2-[[2'-Chloro-4'-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 5 2-[[3'-Cyano-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[[4'-[(Dimethylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[[2'-Chloro-4'-[(dimethylamino)sulfonyl]-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 10 2-[[2'-Fluoro-4'-(methylsulfonyl)-5-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[2',5-Dichloro-4'-(methylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[5-Chloro-4'-[(dimethylamino)sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[2',5-Dichloro-4'-[(dimethylamino)sulfonyl][1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 15 [[5-Chloro-3'-cyano[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[5-Chloro-4'-[(dimethylamino)sulfonyl]-2'-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[5-Chloro-4'-(4-morpholinylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- [[5-Chloro-2'-fluoro-4'-(methylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 20 2-[[4'-(1-Azetidinylsulfonyl)-5-chloro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[[5-Chloro-2'-methyl-4'-(1-pyrrolidinylcarbonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid,
- 2-[(2',4'-Dichloro-5-cyano[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[[5-Cyano-2'-fluoro-4'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 25 2-[(3'-Cyano-5-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy]-(2S)-propanoic acid, sodium salt
- 2-[(2',4'-Dichloro-5-fluoro[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy]-(2S)-propanoic acid, sodium salt
- 2-[[2'-Chloro-5-fluoro-4'-(methylsulfonyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[[2'-Chloro-5-fluoro-5'-(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]-(2S)-propanoic acid,
- [[4'-(Ethylsulfonyl)-6-methyl-5-nitro[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic acid
- 30 [[5-Chloro-4'-(ethylsulfonyl)-6-methyl[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic acid
- [[4'-(Methylsulfonyl)-2',5-bis(trifluoromethyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]oxy]acetic acid
- 2-[4-Chloro-2-[4-methyl-6-[methyl(methylsulfonyl)amino]-3-pyridinyl]phenoxy]-(2S)-propanoic acid
- 2-[2-[4-Methyl-2-[(methylsulfonyl)amino]-5-pyrimidinyl]-4-(trifluoromethyl)phenoxy]-(2S)-propanoic acid
- 35 [(5-Chloro-3'-cyano[1,1'-biphenyl]-2-yl)oxy]-acetic acid
- and pharmaceutically acceptable salts thereof.

9. A compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 8 for use in therapy.
10. A method of treating a disease mediated by prostaglandin D₂, which comprises administering to a patient a therapeutically effective amount of a compound of formula (I),
3 or a pharmaceutically acceptable salt as defined in claims 1 to 8.
11. A method of treating a respiratory disease, such as asthma and rhinitis, in a patient suffering from, or at risk of, said disease, which comprises administering to the patient a
10 therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as defined in claims 1 to 8.

39

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia Solicitantes o agentes 101016-1 WO	SI SE REQUIERE ACCION POSTERIOR	Ver Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/SE2004/000535	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 06.04.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 07.04.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC: 7 C07C317/22
--

Solicitante ASTRAZENECA AB et al
--

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional y se transmite al solicitante de conformidad con el Artículo 36.

2. Este REPORTE consta de un total de 5 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este reporte también está acompañado de ANEXOS, es decir, páginas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (ver Regla 70.16 y la Sección 607 de las Instrucciones Administrativas de conformidad con el PCT).

Estos anexos constan de un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- | | | |
|------|-------------------------------------|--|
| I | ☒ | Bases del reporte |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☒ | No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad Industrial |
| IV | ☐ | Falta de unidad de invención |
| V | ☒ | Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda 29.10.2004	Fecha de terminación de este reporte 24.02.2005
Nombre y dirección de correo de la autoridad internacional de examen preliminar European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 892399-0 Tx:523656 epmu d Fax. +49 892399-4465	Funcionario autorizado Breimaker, W Teléfono No. +49 89 2399-8327

Forma PCT/IPEA/409 (portada) (Enero 2004)

I. Bases del Reporte

1. Respecto a los elementos de la solicitud internacional: (Carátulas de remplazo que han sido suministradas a la oficina receptora en respuesta a una invitación bajo el artículo 14 están referenciados en este reporte como "presentados originalmente" y no están anexos a este reporte dado que no contienen modificaciones (Reglas 70.16 y 70.17):

Descripción, Páginas:

1-113 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-11 como se presentaron originalmente

2. Respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma en el cual la solicitud internacional fue presentada, a menos que se indique lo contrario bajo este ítem.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron suministrados a esta Autoridad en el idioma, el cual es:

- ☐ el idioma de una traducción suministrada para una búsqueda internacional (según la Regla 23.1 (b)).
☐ el idioma de una publicación de la solicitud internacional (según la Regla 48.3 (b)).
☐ el idioma de la traducción suministrada para el examen preliminar internacional (según las Reglas 55.2 y/o 55.3).

3. Respecto al nucleótido y/o secuencia amino ácida revelado en la solicitud internacional, se llevó a cabo el examen preliminar internacional según el listado de secuencia:

- ☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita.
☐ registrado junto con la solicitud internacional en forma legible por computador.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma escrita.
☐ proporcionado subsiguientemente a esta Autoridad en forma legible por computador.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual el listado de secuencia escrito proporcionado subsiguientemente no va más allá de la revelación en la solicitud internacional según se presentó.
☐ Se ha proporcionado la afirmación respecto a la cual la información presentada en forma legible por computador es idéntica al listado de secuencia escrita.

4. Las modificaciones han resultado en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas:
☐ las reivindicaciones, Nos.:
☐ los dibujos, Hojas.

5. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (algunas) de las modificaciones no se hubiesen hecho, ya que se ha considerado que van más allá de la revelación según se presentó, como se indicó en Casilla Suplementaria (Regla 70.2 (c)):
 (Cualquier hoja de remplazo que contenga tales modificaciones debe ser referida bajo el ítem 1 y anexada a este reporte.)

6. Observaciones adicionales, si son necesarias:

A/

III. No-establecimiento de opinión respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las preguntas como quiera que la invención reivindicada parezca ser novedosa, para comprender un nivel inventivo (para no ser obvio), o para ser aplicable industrialmente no se han examinado en relación con:

- ☐ toda la solicitud internacional.
- ☒ las reivindicaciones Nos. 10, 11

Porque:

- ☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicación Nos. se relaciona con el siguiente asunto/materia que no requiere examen preliminar Internacional (especificar):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (indican elementos particulares a continuación) o dichas reivindicaciones Nos. Son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (especifique):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido un informe de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos.

2. Un examen internacional significativo no puede llevarse a cabo debido a la falla del nucleótido y/o listado de secuencia amino ácida para cumplir con el estándar preparado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

- ☐ el formulario escrito no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.
- ☐ la forma legible por computador no ha sido proporcionado o no cumple con el estándar.

V. Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones 1-11
	No:	Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones 1-9
	No:	Reivindicaciones 10,11 (?)

2. Citaciones y explicaciones

Ver hoja separada

AL

Re Item III

No se establece opinión con respecto a la novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial.

Las reivindicaciones 10 y 11 se relacionan con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración.

La presente solicitud con respecto a las reivindicaciones 1 a 11 se relaciona con derivados de ácido fenoxiacético de fórmula general (I) que se dice que son activos en el receptor CRTH2, y por lo tanto adecuados para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias (preferiblemente asma).

Novedad

El objeto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 es novedoso (Art. 33(2) PCT). Ninguno de los documentos de la técnica previa disponibles (ver página 1 presente, segundo párrafo) revela derivados de ácido fenoxiacético de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1. De esta forma, la novedad del objeto reivindicado está dada.

Nivel Inventivo

El objeto de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 11 se basa en un nivel inventivo (Art. 33(3) PCT).

En vista del estado de la técnica más cercano citado en la página 1, 2º párrafo de la descripción, el problema que se tiene es la provisión de compuestos adicionales que sean útiles para el tratamiento de enfermedades mediadas por la prostaglandina D2. Este se resuelve mediante los derivados de ácido fenoxiacético presentes de fórmula general (I). De los 170 ejemplos preparados, dos derivados de ácido fenoxiacético sustituido de fenilo así como uno sustituido de pirimidinilo de (I) han probado que muestran la actividad de enlace deseada (ver página 113, líneas 34-36).

No hay pista en la técnica previa disponible que hubiera conducido al experto a los presentes derivados de ácido fenoxiacético con el fin de resolver el problema anterior. Por ejemplo, GB-A 1356834 revela derivados del ácido indolilacético que muestran e.g., actividad anti-inflamatoria

y EP-A 1 170 594 revela derivados de prostaglandina (ver fig. 6) que son activos en el receptor CRTH2, ambos tipos de compuestos son estructuralmente remotos a los ácidos fenoxiacéticos presentes. Así, la presente solución ha sido alcanzada de una manera no obvia y la inventiva del objeto reivindicado también está dada.

Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 10 y 11 acerca de la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Observaciones adicionales:

La realización de la invención descrita en la página 11, línea 8 haciendo referencia al término "profármaco" no cae dentro del alcance de la reivindicación 1. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conduce a duda con respecto a la materia para la cual se busca protección, haciendo de este modo no claras las reivindicaciones (Art. 6 PCT).

Además se nota que este término es un término funcional, i.e., una expresión que intenta definir el objeto en términos de una propiedad deseada en lugar de indicar precisamente las características técnicas específicamente diseñadas para resolver el problema que se tiene, que está en contraste con el Art. 5 y 6 PCT.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

CODE	DATE	NTD
ANKOM 28 FEB 2005		GPS
DATA ENTERED		
FINAL		

Applicant's or agent's file reference 101016-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of the International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPC/409)	
International application No. PCT/SE2004/000535	International filing date (day/month/year) 06.04.2004	Priority date (day/month/year) 07.04.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07C317/22		
Applicant ASTRAZENECA AB et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 38.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 29.10.2004	Date of completion of this report 24.02.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tlx 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Brelmaier, W Telephone No. +49 89 2399-6327 

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE2004/000535**

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17):*

Description, Pages

1-113 as originally filed

Claims, Numbers

1-11 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/SE2004/000535**

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

1. 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. 10, 11

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 10, 11 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

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

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

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

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-11
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-9
	No: Claims	10, 11 (?)

2. Citations and explanations

see separate sheet

AT

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE2004/000535

Re Item III

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

Claims 10 and 11 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

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

The present application according to claims 1 to 11 concerns phenoxyacetic acid derivatives of general formula (I) which are said to be active at the CRTH2 receptor and are therefore suitable for treating various respiratory diseases (preferably asthma).

novelty

The subject-matter according to claims 1 to 11 is novel (Art. 33(2) PCT).

None of the documents of the available prior art (see present page 1, 2nd paragraph) discloses phenoxyacetic acid derivatives of general formula (I) according to claim 1.

Thus, novelty of the subject-matter claimed is given.

inventive step

The subject-matter according to claims 1 to 11 is based on an inventive step (Art. 33(3) PCT).

In view of the closest state of the art as cited on page 1, 2nd paragraph of the description, the problem posed is the provision of further compounds being useful for treating diseases mediated by prostaglandin D2. This is solved by the present phenoxyacetic acid derivatives of general formula (I). From the 170 examples prepared, two phenyl as well as one pyrimidinyl substituted phenoxyacetic acid derivative of (I) have been tested to show the desired binding activity (see page 113, lines 34-36).

There is no hint in the available prior art which would have led the skilled person to the present phenoxyacetic acid derivatives in order to solve the above problem. For example, GB-A 1356834 discloses indolylacetic acid derivatives which show e.g. anti-inflammatory

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/SE2004/000535

activity and EP-A 1 170 594 discloses prostaglandin derivatives (see fig. 6) which are active at the CRTH2 receptor, both types of compounds are structurally remote to the present phenoxyacetic acids. Thus, the present solution has been achieved in an unobvious manner and inventiveness of the subject-matter claimed is also given.

Industrial applicability

For the assessment of the present claims 10 and 11 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependant upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

further remarks

The embodiment of the invention described on page 11, line 8 having regard to the term "prodrug" do not fall within the scope of claim 1. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Art. 6 PCT).

In addition it is noted that this term is a functional term, is an expression attempting to define the subject-matter in terms of a desired property instead of indicating precisely the technical features specifically designed to solve the problem posed which is in contrast to Art. 5 and 6 PCT.

A

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

8

**ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS SUSTITUIDOS COMO COMPUESTOS
FARMACÉUTICOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES
RESPIRATORIOS, LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN, Y LOS PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN**

5

RESUMEN. OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La invención está relacionada con ácidos fenoxiacéticos sustituidos (I) como
compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de desordenes
10 respiratorios, las composiciones que los contienen, y los procesos para su
preparación.

15

20

25

30

35

40

45

50

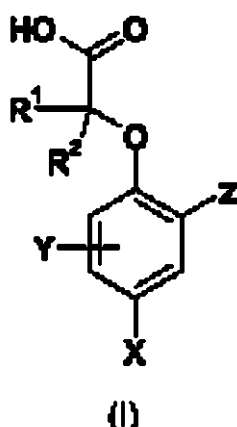
51

**ÁCIDOS FENOXIACÉTICOS SUSTITUIDOS COMO COMPUESTOS
FARMACÉUTICOS ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES
RESPIRATORIOS, LAS COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS
CONTIENEN, Y LOS PROCESOS PARA SU PREPARACIÓN**

La presente invención está relacionada con ácidos fenoxiacéticos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para el tratamiento de desordenes respiratorios, las composiciones farmacéuticas que los contienen, y los procesos para su preparación.

EPA 1 170 594 revela métodos para la identificación de compuestos útiles para el tratamiento de estados de enfermedad mediados por la prostaglandina D2, un ligando para el receptor orfan CRTH2. GB 1356834 revela una serie de compuestos que se dice que poseen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética. Se ha encontrado que ciertos ácidos fenoxiacéticos son activos en el receptor CRTH2, y como consecuencia se espera que sean potencialmente útiles para el tratamiento de varias enfermedades respiratorias, incluyendo asma y COPD.

Por lo tanto, en un primer aspecto la invención provee un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este:



en la cual:

X es halógeno, ciano, nitro, $S(O)_nR^5$ o alquilo C_{1-4} , que está sustituido por uno o más átomos de halógeno;

Y es seleccionado de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^3 , OR^4 , SR^4 , SOR^3 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^5SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^5COR^5 ,

52

alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₇ o alquiloC₁₋₆, estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶, en donde n es 0, 1 o 2;

5

Z es arilo o un anillo A, en donde A es un anillo aromático heterocíclico de seis miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno, o puede ser un biciclo fusionado 6,6 o 6,5 que contiene uno o más átomos de O, N, S, estando todos los anillos arilo o A opcionalmente sustituidos por uno o más
10 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, COR⁹, CO₂R⁹, SO₂R⁹, OR⁹, SR⁶, SOR⁰, SO₂NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, NHSO₂R⁹, NR⁹SO₂R⁹, NR⁶CO₂R⁶, NHCOR⁹, NR⁹COR⁹, NR⁶CONR⁴R⁵, NR⁶SO₂NR⁴R⁵, arilo, heteroarilo, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₇ o alquiloC₁₋₆, estando los cuatro últimos
15 grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC₃-C₇, OR⁸, NR⁸R⁷, S(O)_nR⁶ (en donde n es 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷.

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno,
20 halógeno, alqueniloC₂-C₆, alquiniloC₂-C₆, cicloalquiloC₃-C₇ o un grupo alquiloC₁₋₆, estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC₃-C₇, NR⁶R⁷, OR⁶, S(O)_nR⁶ (en donde n es 0, 1 o 2);

25 o

R¹ y R² juntos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR⁶ y a su vez opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C₁-C₃ o halógeno;

30

R³ representa cicloalquilo C₃-C₇ o alquiloC₁₋₆, que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC₃-C₇, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (en donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

35

R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, cicloalquiloC₃-C₇ o alquiloC₁₋₆, estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (en donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

5 0

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S(O)_n (en donde n =
10 0, 1 o 2), NR⁸, y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquiloC₁₋₃;

R⁶ y R⁷ representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquiloC_{1-C6};

15

R⁸ es hidrógeno, alquiloC₁₋₄, -COalquiloC_{1-C4}, CO₂alquiloC_{1-C4} o CONR⁶alquiloC_{1-C4};

20

R⁹ representa arilo, heteroarilo, cicloalquiloC_{3-C7} o alquiloC₁₋₆, los últimos dos grupos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC_{3-C7}, arilo, heteroarilo OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (en donde n = 0,
1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

25

R¹⁰ y R¹¹ representan independientemente arilo o heteroarilo, hidrógeno, cicloalquiloC_{3-C7} o alquiloC₁₋₆, estando los dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC_{3-C7}, arilo, heteroarilo, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (en donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

30

0

R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene
35 opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S(O)_n (en donde n = 0, 1 2), NR⁶, y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquiloC_{1-C3}.

A
5A

Ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

Heteroarilo se define como un anillo aromático de 5-7 miembros o puede ser
5 anillo bicíclico fusionado 6,6- o 6,5- que contiene opcionalmente uno o más
heteroátomos seleccionados de N, S y O. El anillo bicíclico puede estar
enlazado a través de carbono o nitrógeno, y puede estar unido a través del
anillo de 5 o 6 miembros y puede estar totalmente o parcialmente saturado.

10 Ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano,
isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina,
indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol,
benztiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina,
quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona y 1,2-
15 metilendioxi benceno.

Los grupos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos por
uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno,
halógeno, CN, OH, SH, nitró, CO_2R^6 , SO_2R^6 , OR^6 , SR^6 , SOR^6 , $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$,
20 $\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$, $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^6$, $\text{NR}^6\text{CO}_2\text{R}^6$, NHCOR^6 ,
 NR^6COR^6 , arilo, heteroarilo, alquencilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$
o alquilo C_{1-6} , estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos
por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de
halógeno, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, OR^6 , NR^6R^7 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^6$ (en donde n es 0, 1 o 2),
25 CONR^6R^7 , NR^6COR^7 , $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ y $\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$. Los sustituyentes pueden
estar presentes en cualquier posición adecuada, incluyendo sustituyentes
apropiados sobre átomos de nitrógeno.

El grupo A es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene uno o
30 más átomos de nitrógeno o puede ser un biciclo fusionado 6,6 o 6,6 que
contiene uno o más átomos de O, N, S. Ejemplos de anillos adecuados
incluyen piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, indol, quinolina, isoquinolina,
bencimidazol, benztiazol, benzofurano, benzoxazol, benztiofeno, ftalazina y
quinazolina.

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique de otra forma, un grupo alquilo o alquenilo, o una mitad alquilo o alquenilo en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificada.

5 Los anillos heterocíclicos como se definen para R^4 , R^5 y R^{10} y R^{11} significan heterociclos saturados, ejemplos incluyen morfolina, azetidina, pirrolidina, piperidina y piperazina. Los sustituyentes pueden estar presentes sobre el carbono y átomos de nitrógeno apropiados de dichos anillos.

10 Preferiblemente, X es trifluorometilo, nitro, ciano o halógeno. Más preferiblemente, X es trifluorometilo, nitro, ciano, cloro o fluoro, incluso más preferiblemente X es trifluorometilo, cloro o fluoro. Lo más preferido, X es trifluorometilo o cloro.

15 Preferiblemente Y es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} . Más preferiblemente Y es hidrógeno, fluoro o metilo. Más preferiblemente, Y es hidrógeno.

Preferiblemente Z es fenilo, piridinilo, pirimidilo, naftilo, quinolilo, benzo[b]furanilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, más preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido como se definió anteriormente. Sustituyentes preferidos para todos los grupos Z incluye aquellos sustituyentes ejemplificados aquí, en particular halógeno, alquilo C_{1-3} , ciano, SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , CO_2R^9 , $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$ y $SO_2NR^{10}R^{11}$.

25 Más preferiblemente, cuando Z es fenilo, este está opcionalmente sustituido por uno a tres, preferiblemente uno o dos, sustituyentes seleccionados de SEt, SO_2Me , SO_2Et , cloro, fluoro, ciano, metoxi, propoxi, CO_2H , metilo, etilo, propilo, butilo, amino, hidroxilo, $NHCONHEt$, $NHCONHMe$, $NHCONHPr$, $NHCONH$ -ciclopropilo, $CONH_2$, SO_2NH_2 , OCF_3 , $COMe$, CO_2Me , nitro, fenilo, SCF_3 , 1-pirrolidinilsulfonilo, dimetilaminosulfonilo, ((fenilmetil)amino)sulfonilo, [(2,2,2-trifluoroetil)amino]sulfonilo, [(5-metil-2-tiazolil)amino]sulfonilo, (fenilamino)sulfonilo, (dietilamino)sulfonilo, (ciclopropilamino)sulfonilo, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (4-metil-1-piperazinil)sulfonilo, $NHCO_2Me$, (dimetilamino)sulfonilo, 4-morfolinilsulfonilo, 1-azetidínilsulfonilo, y 1-pirrolidinilcarbonylo.

30

35

Más preferiblemente, cuando Z es piridilo, este está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados de SO_2NH_2 , metilo, amino, cloro y NMeSO_2Me .

Más preferiblemente, cuando Z es pirimidina, esta está opcionalmente sustituida por uno o dos grupos seleccionados de amino, metilo, morfolinilo, dimetilamino, metilamino, bencilamino, piperidina, NMeSO_2Me , (metilsulfonil)(bencil)amino, (etilsulfonil)(bencil)amino, acetil(fenilmetil)amino, 5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-ilo, 1,1-dioxido-2-isotiazolidinilo, 3-hidroxi-1-azetidínilo, 4-metil-1-piperazinilo, 1-pirrolidinilo y $\text{NHSO}_2\text{NMe}_2$.

Cuando Z es naftilo, este está preferiblemente sustituido con metoxi.

Cuando Z es quinolino, benzo[b]tienilo o benzofuranilo, estos grupos están preferiblemente no sustituidos.

Preferiblemente, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-3} . Más preferiblemente, ambos, R^1 y R^2 son hidrógeno o uno es hidrógeno y el otro es metilo o etilo, o ambos son metilo. Más preferiblemente, ambos R^1 y R^2 , son hidrógeno.

Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos ejemplificados aquí, tanto en forma de base libre como sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de estos.

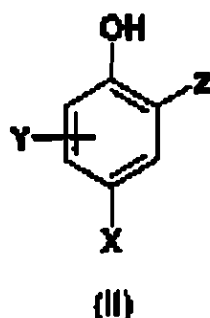
Ciertos compuestos de formula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros geométricos y ópticos de los compuestos de formula (I) y mezclas de estos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de estos también forman un aspecto de la presente invención.

El compuesto de formula (I) anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaina, o una sal de adición de ácido tal como

clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluensulfonato.

Los expertos en la técnica apreciarán que en los procesos de la presente invención, ciertos grupos funcionales en los reactivos de partida o compuesto intermediario pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Así, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de grupos funcionales está totalmente descrita en 'Protective Groups in Organic Chemistry', editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3a edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



en en cual X, Y y Z son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos de este, con un compuesto de fórmula (III):



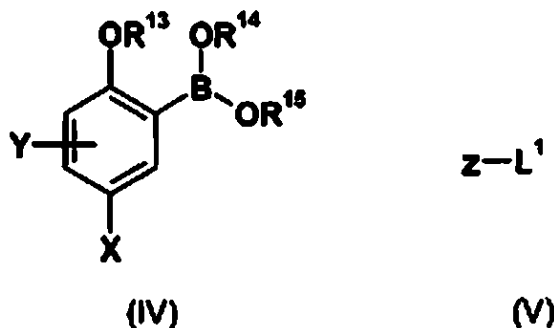
en donde R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos de este, R^{12} es H o grupo alquilo C_1-C_{20} y L es un grupo saliente, y opcionalmente, posteriormente en cualquier orden:

- Remover cualquier grupo protector
- Hidrolizar el grupo éster R^{12} al ácido correspondiente
- Oxidación de sulfuros a sulfoxidos o sulfonas.
- Formar una sal farmacéuticamente aceptable .

La reacción se puede realizar en un solvente adecuado como DMF usando una base como carbonato de potasio o similares. Grupos adecuados R^{12} incluyen grupos alquilo C_{1-4} tales como metilo, etilo o ter-butilo. L adecuado es un grupo saliente tal como halo, en particular cloro o bromo. L también puede ser hidroxilo de forma que se puede realizar una reacción de Mitsunobu con el compuesto (II) usando por ejemplo, trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato.

La hidrólisis del grupo ester R^{12} se puede realizar usando procedimientos de rutina, por ejemplo tratamiento de ésteres de metilo y etilo con hidróxido de sodio acuoso, y tratamiento de ésteres de ter-butilo con ácidos, tal como ácido trifluoroacético.

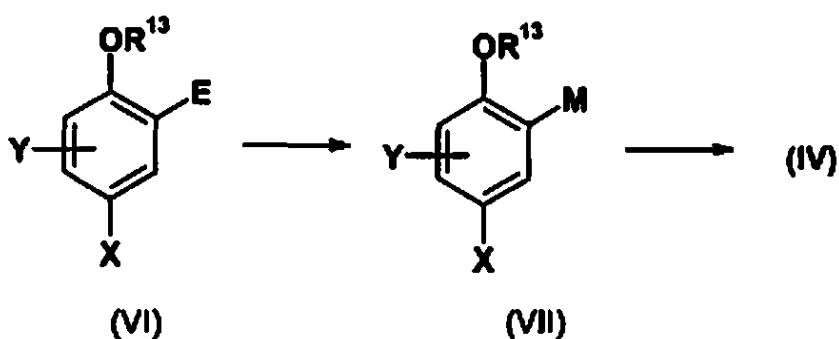
Los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto de formula (V) via una reacción de acoplamiento de Suzuki seguido de la desprotección del grupo R^{13} cuando R^{13} no es igual a H:



En la cual X, Y y Z son como se definieron en la formula (I) o son derivados protegidos de estos. R^{13} es H o un grupo protector adecuado, por ejemplo bencilo, L^1 es yoduro, bromuro, cloruro o triflato, y R^{14} y R^{15} son H o grupos alquilo C_1-C_6 o R^{14} y R^{15} juntos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C_1-C_3 .

La reacción se puede realizar en un solvente adecuado tal como dioxano, usando un catalizador de paladio tal como [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio y una base tal como fluoruro de cesio, preferiblemente a temperaturas elevadas.

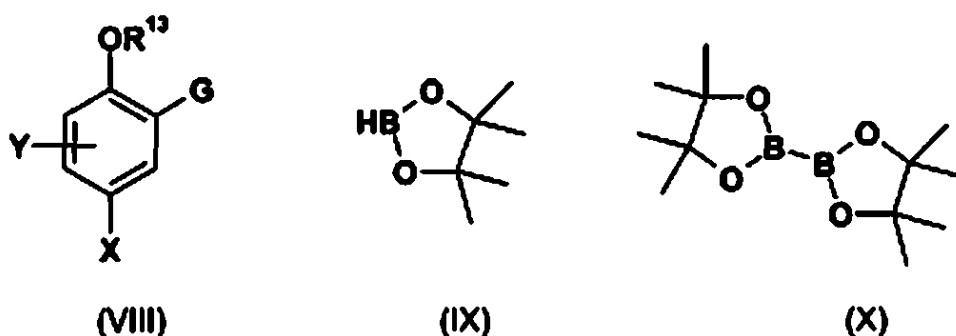
Los compuestos de formula (IV) se pueden preparar a partir de un compuesto de formula (VI) mediante la formación de un organometálico (VII) seguido de la reacción con un éster de borato, como se indica en el Esquema I.



Esquema I

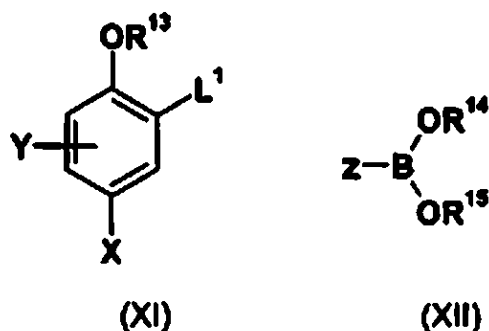
en el cual X, Y son como se definieron en la formula (I) o son derivados protegidos de estos, R¹³ es como se definió en la formula (IV), E es hidrógeno o halógeno y M es un metal tal como Na o Li. Por ejemplo, cuando R¹³ es bencilo y E es bromo, se puede usar butil litio para formar el intermediario (VII), en donde M = Li. La reacción se realiza a -78°C en dietileter, luego se neutraliza con un éster de borato tal como trimetilborato.

Los compuestos de formula (IV) también se pueden preparar mediante un acoplamiento catalizado con paladio de compuestos de formula (VIII) con un éster borónico adecuado, por ejemplo (IX) o (X).



en el cual X, Y y R¹³ son como se definieron anteriormente, y G es halógeno o triflato.

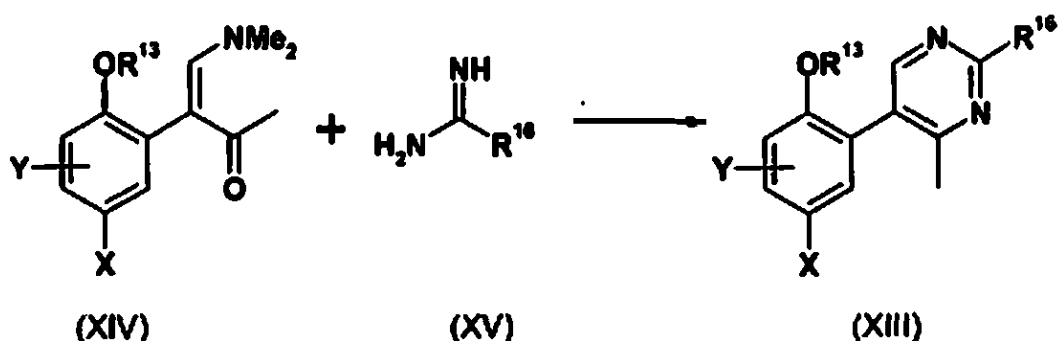
Los compuestos de formula (II) también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XI) con un compuesto de formula (XII) usando metodología de acoplamiento de Suzuki.



en la cual X, Y, Z, R¹³, L¹, R¹⁴ y R¹⁵ son como se definieron anteriormente, y los compuestos de formula (XI) y (XII) se pueden hacer usando la misma metodología que anteriormente.

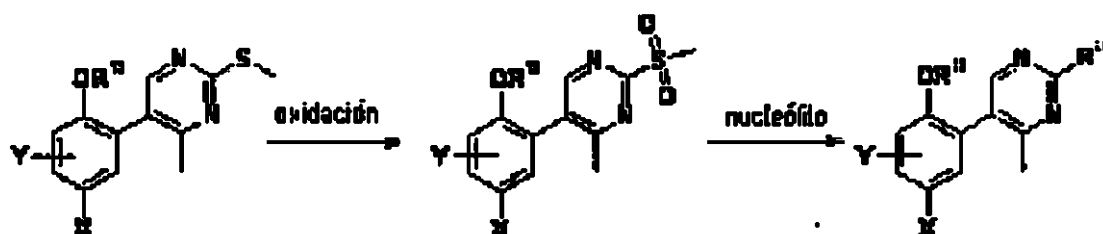
Los compuestos de formula (II), en donde Z=heteroarilo también se pueden preparar mediante la síntesis de anillo, por ejemplo un compuesto de formula (XIII) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de formula (XIV) con un compuesto de formula (XV).

X, Y y R¹³ son como se definieron anteriormente y R¹⁶ es como se definió como un sustituyente sobre Z, como se definió en la formula (I) o son derivados protegidos de estos. La reacción se puede realizar en un solvente como etanol a reflujo, y se puede usar una base tal como etóxido de sodio, si el compuesto de formula (XV) es una sal



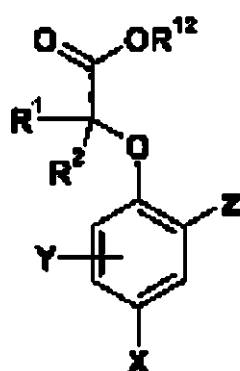
Cuando R¹⁶ es un grupo S-alquilo, esta puede además ser elaborado mediante oxidación al sulfóxido o sulfona usando un agente oxidante tal

como mcpba en DCM a TA. Este puede ser luego desplazado con un nucleófilo apropiado como se definió para Z en la fórmula 1. Esquema 2;

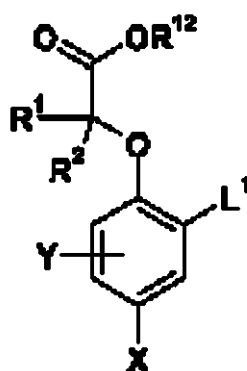


Esquema 2

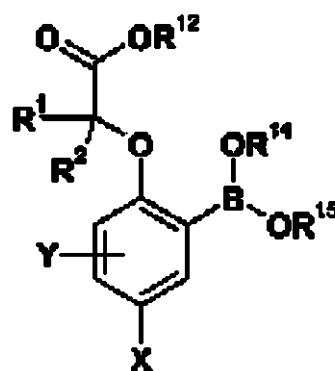
La secuencia de los pasos anteriores se puede cambiar, por ejemplo un compuesto de fórmula (XVI) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XII) usando un acoplamiento de Suzuki.



(XVI)



(XVII)

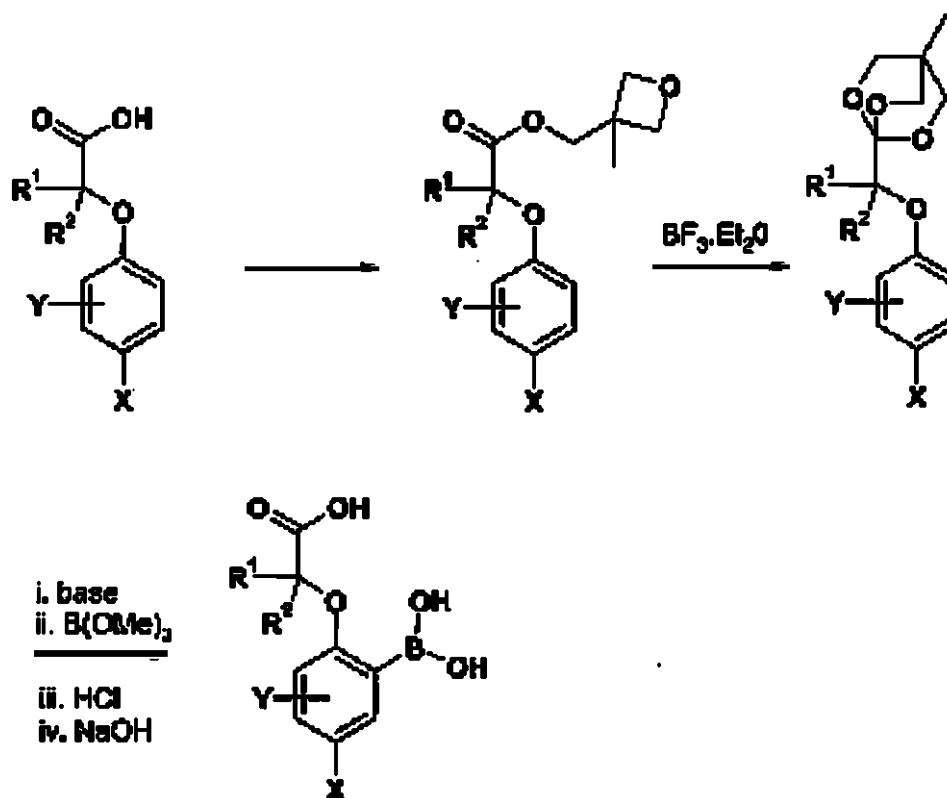


(XVIII)

Los compuestos de fórmula (I) también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVIII) en la cual X, Y, R¹, R², R¹², R¹⁴ y R¹⁵ son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula (V) usando el método de acoplamiento de Suzuki como se definió anteriormente.

Un compuesto de fórmula (XVIII) se puede preparar mediante el método A o B.

Método A

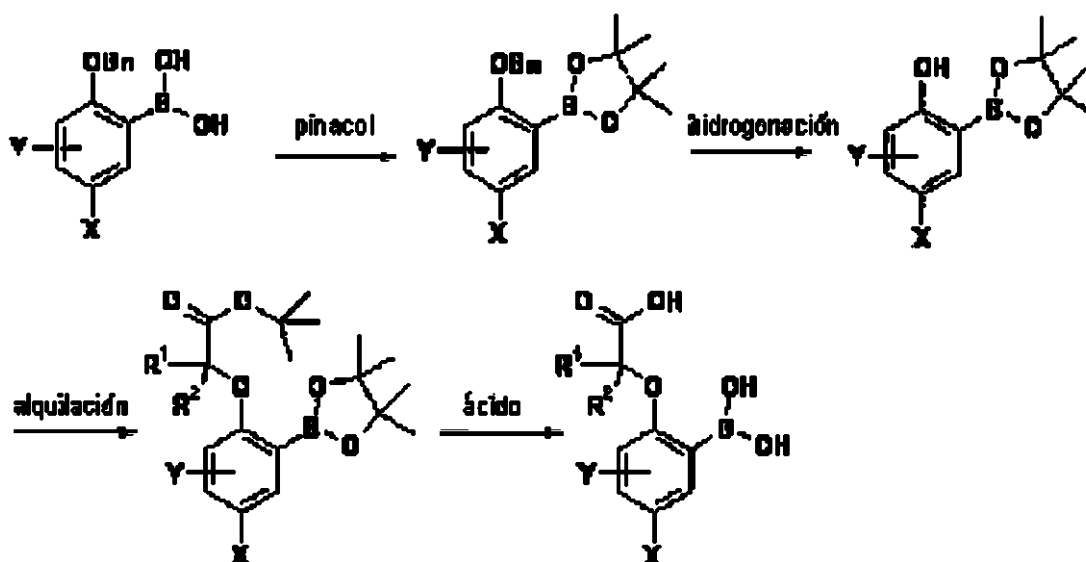


El ácido fue primero convertido al cloruro ácido, usando por ejemplo oxalilcloruro en DCM a TA, luego reaccionó con 3-metil-3-oxetanmetanol en presencia de una base tal como trietilamina, para dar el éster. El éster de oxetano es el redispuesto al éster OBO usando dietileterato de trifluoruro de boro en DCM a -78°C a TA. La desprotonación con una base tal como sec-butil litio a baja temperatura, seguido por la neutralización con trimetilborato produjo el diácido protegido que fue entonces desprotegido usando HCl luego hidróxido de sodio

15

20

Método B



5

Un compuesto de formula (IV), en donde R¹³ = Bn y R¹⁴ y R¹⁵ = H y pinacol pueden ser agitados a TA en un solvente adecuado, tal com dietiléter, para dar el éster de boronato. El grupo bencilo puede ser removido mediante hidrogenación a TA usando paladio sobre carbono como catalizador, luego
 10 alquilado con un compuesto de formula (III) usando una base o condiciones de mitsunobu. El tratamiento con ácido, tal como HCl o ácido trifluoroacético remueve entonces los grupos protectores.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un
 15 compuesto de formula (I), un profármaco, sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este para uso en terapia.

Los compuestos de formula (I) tienen actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor CRTh2, y se
 20 ùeden usar en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en animales humanos y no-humanos que son exacerbados o causados por producción excesiva o no regulada PGD₂ y sus metabolitos. Ejemplos de tales condiciones/enfermedades incluyen:

25

- 3
- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- (1) **(El tracto respiratorio)** enfermedades obstructivas de vías aéreas incluyendo: asma (tal como bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y asma del polvo, particularmente asma crónica o inveterada (e.g., asma tardía e hiperrespuesta de las vías aéreas)); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (tales como COPD irreversible); bronquitis (incluyendo bronquitis eosinofílica); aguda, alérgica, rinitis atrófica o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (incluyendo cruposa, fibrinosa y rinitis pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica perenne, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénica;
 - (2) **(huesos y articulaciones)** artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis sorfática, y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;
 - (3) **(piel y ojos)** soriasts, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otras dermatosis eccematosas, dermatitis seborréica, planus de Linchen, pénfigo, pénfigo ampollar, epidermólisis ampollar, urticaria, angiodermas, vasculítidas, eritemas, eosinofilia cutáneas, úlceras de piel crónicas, uveítis, úlcera de alopecia areatacomeal y conjuntivitis vernal;
 - (4) **(tracto gastrointestinal)** enfermedad de Coeliac, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con los alimentos que tienen efectos remotos desde el intestino (tales como migraña, rinitis y eccema);

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- (5) (Sistema nervioso central y periférico) enfermedades neurodegenerativas y desórdenes de demencia (como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades neuro motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades prion, encefalopatía de VIH (complejo de demencia de SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia del cuerpo de Lewi y demencia vascular), polineuropatías (tales como síndrome de Guillain-Barré, poliradiculoneuropatía de desmielación inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielación CNS (como esclerosis múltiple, encefalomiелitis diseminada/hemorrágica y panencefalitis esclerosa sub-aguda), desórdenes neuromusculares (como miastenia grave y síndrome de Lambert-Eaton), desórdenes espinales (como paraparesia espástica tropical y síndrome del hombre rígido), síndromes paraneoplásticos (como degeneración cerebelar y encefalomiелitis), trauma CNS, migraña y ataque.
 - (6) (Otros tejidos y enfermedad sistémica) arterioesclerosis, Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso, lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, Diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, púrpura trombocitopenia idiopática; adhesiones post-operatorias, sepsis y daño isquémico/reperfusión en el corazón, cerebro, hepatitis miembros periféricos (alcohólica, esteatohepatitis y viral crónica), glomerulonefritis, deterioro renal, falla renal crónica y otros órganos.
 - (7) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico, seguido de por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; injerto crónico versus enfermedad huésped;
 - (8) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PDG₂ o sus metabolitos.

16 62

(1) (El tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de vías aéreas incluyendo: asma incluyendo bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármaco (incluyendo aspirina e inducida por NSAID), y asma inducida por polvo, intermitente y persistente y de todas las severidades, y otras causas de hiperrespuesta de las vías aéreas; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema, bronquiectasis; fibrosis quística; sarcoidosis, pulmón de granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensibilidad; fibrosis de pulmón incluyendo alveolitis fibrosa criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas; fibrosis que complica la terapia neoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis, y otras enfermedades por hongos; complicaciones del trasplante de pulmón; desordenes vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva incluyendo el tratamiento de los crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretrias de las vías aéreas; y los iatrogénica; rinitis aguda y crónica incluyendo rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis perenne y estacional alérgica incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

(2) (huesos y articulaciones) artritis asociada con o que incluye osteoartritis/osteoartritis, primaria y secundaria a, e.g., displasia de cadera congénita; espondilitis cervical y lumbar, y dolor de espalda baja y cuello; artritis reumatoidea y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, arthritis soriática, arthritis reactiva y espondiloartropatía no diferenciada; arthritis séptica y otras artropatía relacionadas con infección y desordenes de huesos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristal, incluyendo gota urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación del tendón, bursal y sinovial relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y

secundario; esclerosis sistémica y esclerodermia limitada; lupus sistémico eritematoso, enfermedad de tejido conectivo mezclado, y enfermedad de tejido conectivo no diferenciado; miopatías inflamatorias incluyendo dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculitidas incluyendo arteritis gigantocelular, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nudosa, poliarteritis microscópica, y vasculitidas asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor de espalda baja; fiebre Mediterranea Familiar, síndrome de Muckle-Wells, y Fiebre Familiar Hibernés, enfermedad de Kikuchi; artralgias inducidas por fármacos, tendinitidas, y miopatías.

15

(3) (piel) soriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad tipo retardada; fito- y fotodermatitis; dermatitis seborréica, dermatitis herpetiforme, plano de salpullido, salpullido escleroso y atrópico, pioderma gangrenoso, sarcoide de piel, lupus eritematoso discoide, pénfigo, pénfigoide, epidermólisis ampollar, urticaria, angioedema, vasculitidas, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de distribución masculina, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, infecciosa y no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel no-melanoma y otras lesiones displásticas; desórdenes inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármaco.

25

(4) (ojos) blefaritis; conjuntivitis, incluyendo perenne y vernal, conjuntivitis alérgica; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; desórdenes autoinmunes, degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmítis incluyendo oftalmítis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo viral, de hongos y bacteriana.

30

(5) (tracto gastrointestinal) glositis, gingivitis, periodontitis; oesofagitis, incluyendo reflujo; gastro-enteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis,

35

prurito anal; enfermedad de Coeliac, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con los alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eccema).

5 (6) (abdominal) hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, aguda y crónica.

10 (7) (genitourinario) nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvo-vaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (masculina y femenina).

15 (8) (rechazo de aloimplante) agudo y crónico seguido, por ejemplo, de trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula espinal, piel o córnea, o seguido de transfusión sanguínea; o injerto crónico versus enfermedad huésped;

20 (9) (CNS) enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes de demencia incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes de desmielinación; arterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) |
25 incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor de articulación y hueso, dolor que aparece del cáncer e invasión de tumor, síndromes de dolor neuropático incluyendo diabético, post-herpético, y neuropatías asociadas con VIH; neurosarcooidosis; complicaciones del sistema
30 nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes.

(10) Otros desórdenes auto-inmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison,
35 diabetes mellitus, púrpura trombocitopenia idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper-IgE, síndrome antifosfolípido.

16
61

(11) Otros desórdenes con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SISA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásticos.

5 (12) (Cardiovascular); aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y auto-inmunes incluyendo sarcóide miocárdico; lesiones de reperfusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis
10 incluyendo infecciosas (e.g. sífilis); vasculitis; desórdenes de las venas próximas y periféricas incluyendo flebitis y trombosis, que incluye trombosis de vena profunda y complicaciones de venas varicosas.

(13) (Oncología) tratamiento de cánceres comunes incluyendo de
15 próstata, seno, pulmón, ovario, pancreático, intestino y colon, estómago, piel y tumores cerebrales y malignidades que afectan la médula espinal (incluyendo leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastásica y recurrencias
20 de tumor, y síndromes paraneoplásticos.

(14) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PDG_2 o sus metabolitos.

25 Así, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió anteriormente, para uso en terapia.

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

Condiciones particulares que se pueden tratar con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las cuales los niveles
35 elevados de PDG_2 o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar asma.

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

5

En un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para uso en terapia, en combinación con fármacos usados para tratar asma y rinitis (tales como esteroides inhalados y orales, agoistas del receptor $\beta 2$ inhalados y antagonistas del receptor leucotrieno).

10

La invención se relaciona además con terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (I) una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o éster hidrolizable *in vivo* de este, o una composición farmacéutica o formulation que comprende un compuesto de fórmula (I), es administrado simultáneamente o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones listadas.

15

20

En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, artritis reumatoidea, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, COPD, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden ser combinados con agentes tales como inhibidores del factor alfa (TNF- α) de necrosis de tumor, tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, CDP-870 y adalimumab), y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel); inhibidores de ciclo-oxigenasa no selectiva (COX)-1/COX-2, aplicados tópicamente o sistémicamente (tal como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas, tales como fenilbutazona, salicilatos como aspirina), inhibidores de COX-2 (como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (administrados por rutas tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intra-articular); metotrexato, lefunomida;

25

30

35

2/ 21

hidroxicloroquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro
orales o parenterales.

La presente invención aún se relaciona además con la combinación de un
5 compuesto de la invención junto con un inhibidor de la síntesis de
leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína
que activa 5-lipoxigenasa (FLAP), tal como zileuton; ABT-761; fenileuton;
tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-sustituido)-tiofen-2-
alquilsulfonamidas; 2,6-di-ter-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos
10 tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de
piridinil-sustituido 2-cianonaftalen tal como L-739,010; compuestos de 2-
clanoquinolina tal como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tales
como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.

15 La presente invención se relaciona también con la combinación de un
compuesto de la invención junto con un antagonista de receptor para
leucotrienos (LT)B₄, LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionado del grupo
consistente de fenotiazin-3-1s, tal como L-651,392; compuestos de amidino
tal como CGS-25019c; benzoxalaminas como ontazolast;
20 bencenocarboximidamidas como BIII 284/260; y compuestos tales como
zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, vertlukast (MK-679), RG-
12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.

La presente invención se relaciona además con la combinación de un
25 compuesto de la invención junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE)
tales como las metilxanteninas que incluyen teofilolína y aminofilolína; e
inhibidores selectivos de Isoenzima PDE que incluyen inhibidores PDE4 e
inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.

30 Aún la presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación
de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor de
histamina tipo 1 tales como cetirizina, loratadina, desloratadina,
fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina,
clorfeniramina, prometazina, ciclizina, y mizolastina aplicadamente
33 oralmente, tópicamente o parenteralmente.

12 2

La presente invención se relaciona adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor de histamina tipo 2 gastroprotector.

- 5 La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor de histamina tipo 4.

- La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenoreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexadrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina, y
10 clorhidrato de etilnorepinefrina.

- La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos que incluyen antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3), tales como
20 atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

- La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del beta-adrenoreceptor (incluyendo subtipos 1-4 del receptor beta) tales como
25 isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

- La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con una cromona, incluyendo cromoglicato de sodio y nedocromil sodio.
30

- La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un imitador del factor de crecimiento del tipo insulina, tipo I (IGF-1).
35

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con glucocorticoide inhalado, tal como flunisolida, triamcinolona acetonida, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida, y furoato de mometasona.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de las metaloproteasas de matriz (MMPs), i.e., las estromelisinases, las colagenasas, y las gelatinasas, así como agreganasas; especialmente colagenasa-1 (MMP-1), colagenasa-2 (MMP-8), colagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con moduladores de la función del receptor de quimioquina tales como antagonistas de CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 y CCR11 (para la familia C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 y CXCR5 (para la familia C-X-C) y CX₃CR1 para la familia C-X₃-C.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con una citocina o modulador de la función de citocina, incluyendo alfa-, beta-, y gamma-interferona; interleucinas (IL), incluyendo IL1 a 15, y antagonistas o inhibidores de interleucina, incluyendo agentes que actúan sobre las rutas de señalización de citocina.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con una inmunoglobulina (Ig) o preparación de Ig o un antagonista o anticuerpo que modula la función Ig tal como anti-IgE (omalizumab).

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con otros agentes anti-inflamatorios aplicados sistémicamente o tópicamente que incluyen talidomida y derivados, retinoides, diltanol, y calcipotriol.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano, incluyendo derivados de penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas, fluoroquinolonas, y aminoglicósidos inhalados; y agentes antivirales que incluyen aciclovir, fosciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir, amantadina, rimantadina; ribavirin; zanamavir y oseltamavir; inhibidores de proteasa tal como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; inhibidores de transcriptasa reversa nucleósida tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores de transcriptasa reversa no nucleósida tales como nevirapina, efavirenz.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores del beta-receptor, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de angiotensina-2, agentes que disminuyen lípido tales como estatinas, y fibratos; moduladores de la morfología de glóbulos rojos tales como pentoxifilina; trombolíticos, y anticoagulantes que incluyen inhibidores de la agregación de plaquetas.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes de CNS tales como antidepresivos (tal como sertralina), fármacos anti-Parkinsonianos (tales como deprenilo, L-dopa, Ropinirol, Mirapex, inhibidores de MAOB como seligina y rasagilina, inhibidores de COMT como Tasmar, inhibidores A-2, inhibidores de la recaptación de dopamina, antagonistas de NMDA, antagonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de síntesis de óxido nítrico neuronal), y fármacos anti-Alzheimer tales como donepezil, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofolilina o metilfonato.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el tratamiento de dolor agudo y crónico, incluyendo analgésicos que actúan centralmente y periféricamente, tales como analgésicos opiáceos y derivados, carbamazepina, fenitoina, valproato de sodio, amitriptilina y otros agentes antidepresivos, y agentes anti-inflamatorios no-esteroidales.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anestésicos locales aplicados parenteralmente o tópicamente tal como lignocaína.

5

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor de activación de plaqueta (PAF); (iii) inhibidores de la enzima convertidora de interleucina (ICE); (iv) inhibidores de IMPDH; (v) inhibidores de molécula de adhesión incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catepsinas; (vii) inhibidores de quinasa MAP; (viii) inhibidores de deshidrogenada fosfato glucosa-6; (ix) antagonistas del receptor quinín-B.sub1.- y B.sub2.-; (x) agentes anti-gota, e.g., colchicina; (xi) inhibidores de oxidasa xantina, e.g., alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, e.g., probenecid, sulfinpirazona, y benzbromarona; (xiii) secretagogos de la hormona del crecimiento; (xiv) factor de crecimiento de transformación (TGF β); (xv) factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblasto, e.g., factor de crecimiento de fibroblasto básico (bFGF); (xvii) factor de estimulación de colonia de macrófago granulocito (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor de Taquicína NK.sub1. y NK.sub3., seleccionados del grupo consistente de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo consistente de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima convertidora de TNF α (TACE); (xxii) inhibidores inducido de sintasa de óxido nítrico (iNOS) o (xxiii) receptor quimioatractor – molécula homóloga expresada en las células TH2, (antagonistas de CRTH2) (xxiv) inhibidores de P38.

La presente invención se relaciona aún adicionalmente con la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anti-osteoporosis incluyendo agentes hormonales tales como raloxifeno, y bifosfonatos como alendronato.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos para el tratamiento de osteoartritis. Agentes adecuados para ser usado en combinación incluyen agentes anti-

inflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante llamados NSAIDs) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazolonas como fenilbutazon, salicilatos como aspirina, inhibidores de COX-2 como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos, y terapias intra-articulares tales como corticoesteroides y derivados del ácido hialurónico, y suplementos nutricionales como glucosamina.

Los compuestos de la invención también se pueden usar en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de cáncer. Agentes adecuados para ser usado en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásticos y combinaciones de estos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalan, clorambucil, busulfan y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos como fluoropirimidinas tipo 5-fluorouracil y tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosida, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos anti-tumor (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimicóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etoposida y teniposida, amsacrina, topotecan y camptotecinas);

(ii) agentes citoestáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo tamoxifen, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), reguladores descendentes del receptor de estrógeno (por ejemplo fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa como finasterida;

72

(iii) Agentes que inhiben la invasión de células de cáncer (por ejemplo inhibidores de metaloproteínasa, como marimastat e inhibidores de la función del receptor activador de plasminógeno cinasa urocinasa);

5 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de
10 serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la tirosina quinasa familia EGFR, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-
15 N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento hepatocito;

20 (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular bevacizumab, compuestos como los revelados en las Solicitudes de Patente Internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354), y compuestos
25 que trabajan mediante otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función Integrina $\alpha v \beta 3$ y angioestatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como combretastatina A4 y compuestos revelados en las Solicitudes de Patente Internacionales WO 99/02166,
30 WO00/40529, WO 00/41869, WO01/92224, WO02/04434 y WO02/08213;

(vii) Terapias en contra sentido, por ejemplo aquellas que están dirigidas a los objetivos listados anteriormente, tales como ISIS 2503, un anti-ras en contra sentido;

(viii) criterios de terapia del gen, incluyendo por ejemplo, criterios para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrante, criterios de GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida al gen), tales como aquellas que usan citosina deaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrereductasa bacteriana, y criterios para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, como terapia de gen de resistencia multi-fármaco; y

(ix) criterios de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo criterios ex-vivo e in-vivo para aumentar la inmunogenicidad de las células de tumor del paciente, tal como transfección con citocinas como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonia granulocito-macrófago, criterios para disminuir la anergia de célula T, criterios usando células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocina, criterios que usan líneas de células de tumores transfectadas con citocina y criterios que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

En aún un aspecto adicional, la presente invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió anteriormente, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en el cual la modulación de la actividad del receptor CRTh2 es benéfica.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también incluye "profilaxis", a menos que hayan indicaciones específicas de lo contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse consistentemente.

La invención provee aún además un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos, en donde la prostanoide se enlaza a su receptor (especialmente CRTh2), que comprende la administración a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco de este, como se definió anteriormente.

La invención también provee un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, especialmente soriasis, en un paciente que sufre o

está en riesgo de dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, como se definió aquí anteriormente.

5

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

10 Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente, la dosis administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el desorden indicado.

El compuesto de fórmula (I), profármaco y sales farmacéuticamente
15 aceptable y solvatos de este se pueden usar por sí solos, pero generalmente serán administrados en forma de una composición farmacéutica, en la cual el compuesto/sal/solvato de fórmula (I) (ingrediente activo) está en asociación con un adyuvante, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición
20 farmacéutica comprenderá preferiblemente de 0.05 a 99 %p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.05 a 80 %p, aún más preferiblemente de 0.10 a 70 %p, e incluso más preferiblemente de 0.10 a 50 %p, de ingrediente activo, estando todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

25

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

Las composiciones farmacéuticas pueden ser administradas tópicamente (e.g. al pulmón y/o vías aéreas, o a la piel), en forma de soluciones, suspensiones, aerosols de heptafluoroalcano y formulaciones de polvo seco;
35 o sistémicamente, e.g. mediante administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o mediante administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o mediante administración subcutánea

o mediante administración rectal en forma de supositorios o transdermalmente. Preferiblemente, el compuesto de la invención se administra oralmente.

La invención se ilustrará usada mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, a menos que se declare de otra forma:

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

(ii) espectros de masa (MS): generalmente solamente se reportan iones que indican la masa base, y a menos que se indique de otra forma, el ión de masa citado es el ión de masa positiva - $(\text{M}+\text{H})^+$;

(iii) los compuestos del título de los ejemplos y los métodos fueron nombrados usando el ACD/nombre y lote de ACD/nombre (version 6.0) de Advanced Chemical Development Inc, Canada;

(iv) a menos que se indique de otra forma, la HPLC de fase reversa se condujo usando una columna de sílice de fase reversa Symmetry, NovaPak o Ex-Terra;

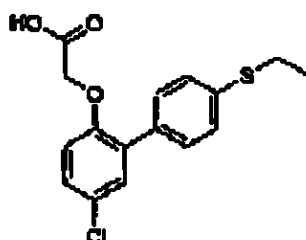
(v) los solventes fueron secados con MgSO_4 o Na_2SO_4

(vi) Se usan las siguientes abreviaturas:

EtOAc	Etilacetato
DCM	Diclorometano
NMP	N-metilpirrolidina
DMF	N,N-dimetilformamida
THF	tetrahidrofurano
mcpba	ácido 3-cloroperoxibenzóico (Aldrich 77% max)
$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), complejo con diclorometano
TA	temperatura ambiente

Ejemplo 1

Ácido {[5-cloro-4'-(etiltio)bifenil-2-ii]oxi}acético



5

(i) ter-butil (2-bromo-4-clorofenoxi)acetato

Se agregó ter-butil bromoacetato (2.8ml) a una mezcla agitada de 4-bromo-2-clorofenol (3g) y carbonato de potasio (6.2g) en DMF (40ml) a TA. Después de 16h, la reacción se dividió entre dietiléter y agua, los orgánicos fueron separados, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 4% de EtOAc/iso-hexano. Rendimiento 4.05g

15

¹H NMR CDCl₃: δ 7.55 (1H, d); 7.21 (1H, dd); 6.72 (1H, d); 4.57 (2H, s); 1.48 (9H, s).

(ii) ter-butil {[5-cloro-4'-(etiltio)bifenil-2-ii]oxi}acetato

20

Una mezcla del producto del paso (i) (2g), ácido 4-(etiltio)fenilborónico (1.5g), fluoruro de cesio (2g) y Pd(dppf)Cl₂ (0.2g) en dioxano (40ml) se calentó a reflujo por 3h. Después de enfriamiento, la mezcla fue dividida entre dietiléter y agua. Los orgánicos fueron separados, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 5% de EtOAc/iso-hexano. Rendimiento 0.92g

25

MS: APCI (+ve): 379/381 (M+1)

30

(iii) ácido {[5-cloro-4'-(etiltio)bifenil-2-ii]oxi}acético

El compuesto del título se preparó mediante agitación de una mezcla del producto del paso (ii) (0.3g), y ácido trifluoroacético (4ml) en DCM (10ml) a

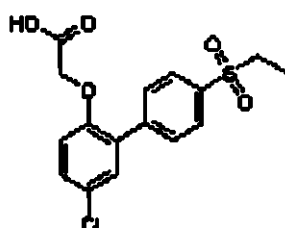
3/ 82

TA por 5h. El solvente fue evaporado a presión reducida, el residuo triturado con dietiléter, entonces purificado mediante HPLC de fase reversa. Rendimiento 0.108g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.07 (1H, s); 7.54 (2H, d); 7.35-7.33 (4H, m); 7.02 (1H, d); 4.74 (2H, s); 3.02 (2H, q); 1.27 (3H, t)
MS: APCI (-ve): 321/3 (M-1)

Ejemplo 2

Ácido {[5-cloro-4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il]oxi}acético



(i) ter-butil {[5-cloro-4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il]oxi}acetato

Se agregó Mcpba (1.2g) a una solución agitada del producto del ejemplo 1 paso (ii) (0.6g) en DCM (10ml) a TA. Después de 4h, la mezcla se dividió entre DCM y solución de betasulfito de sodio acuoso, los orgánicos separados, lavados con solución de hidrogenocarbonato de sodio acuoso, agua, secados y evaporados a presión reducida. Rendimiento 0.65g

(ii) ácido {[5-cloro-4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il]oxi}acético

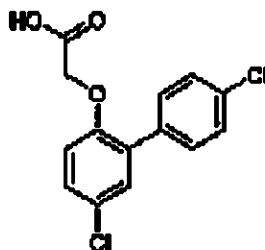
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii), usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.226 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.14 (1H, s); 7.92 (2H, d); 7.87 (2H, d); 7.45-7.42 (2H, m); 7.10 (1H, d); 4.79 (2H, s); 3.35 (2H, q); 1.15 (3H, t)
MS: APCI (-ve): 353/5 (M-1)

23

Ejemplo 3

Ácido [(4',5-diclorobifenil-2-il)oxi]acético



5

(i) ter-butil [(4',5-diclorobifenil-2-il)oxi]acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 4-clorofenilborónico. Rendimiento 0.63 g

10

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 7.54-7.22 (6H, m); 6.76 (1H, dd); 4.48 (2H, s); 1.47 (9H, s)

(ii) ácido [(4',5-diclorobifenil-2-il)oxi]acético

15

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.224 g

$^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 13.00 (1H, s); 7.61 (2H, d); 7.48 (2H, d); 7.41-7.36 (2H, m); 7.05 (1H, d); 4.76 (2H, s)

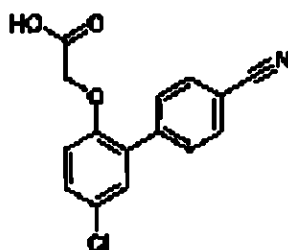
20

MS: APCI (-ve): 295/7 (M-1)

Ejemplo 4

Ácido [(5-cloro-4'-cianobifenil-2-il)oxi]acético

25



34
AA

(i) **ter-butil [(5-cloro-4'-cianobifenil-2-il)oxi]acetato**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 4-cianofenilborónico. Rendimiento 0.524g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.70 (4H, s); 7.32-7.26 (2H, m); 6.79 (1H, d); 4.51 (2H, s); 1.48 (9H, s)

(ii) **ácido [(5-cloro-4'-cianobifenil-2-il)oxi]acético**

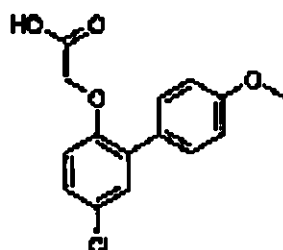
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.109g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.14 (1H, s); 7.90 (2H, d); 7.80 (2H, d); 7.45-7.41 (2H, m); 7.10 (1H, d); 4.78 (2H, s)

MS: APCI (-ve): 286/8 (M-1)

Ejemplo 5

Ácido [(5-cloro-4'-metoxibifenil-2-il)oxi]acético



(i) **ter-butil [(5-cloro-4'-metoxibifenil-2-il)oxi]acetato**

25

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 4-metoxifenilborónico. Rendimiento 0.610 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.54 (2H, d); 7.31-7.18 (2H, m); 6.96 (2H, d); 6.76 (1H, d); 4.46 (2H, s); 3.84 (3H, s); 1.46 (9H, s)

38
AS

(ii) ácido [(5-cloro-4'-metoxibifenil-2-il)oxi]acético

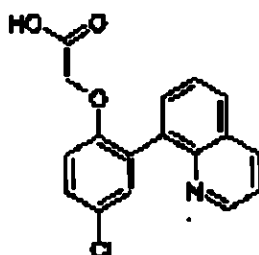
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.119 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.08 (1H, s); 7.53 (2H, d); 7.32-7.29 (2H, m); 7.01-6.96 (3H, m); 4.72 (2H, s); 3.79 (3H, s)

MS: APCI (-ve): 291/3 (M-1)

Ejemplo 6

Ácido (4-cloro-2-quinolin-8-ilfenoxi)acético, sal del ácido trifluoroacético



(i) ter-butil (4-cloro-2-quinolin-8-ilfenoxi)acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 8-quinolin borónico. Rendimiento 0.356 g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.90-8.88 (1H, m); 8.18 (1H, d); 7.85 (1H, d); 7.76 (1H, d); 7.80 (1H, t); 7.40-7.30 (3H, m); 6.87 (1H, d); 4.37 (2H, s); 1.37 (9H, s)

(ii) ácido (4-cloro-2-quinolin-8-ilfenoxi)acético, sal del ácido trifluoroacético

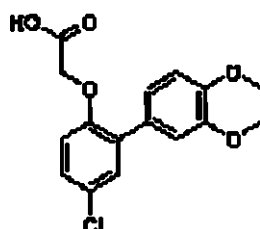
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.25g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.91-8.89 (1H, m); 8.62 (1H, d); 8.12 (1H, d); 7.85-7.67 (3H, m); 7.46 (1H, dd); 7.38 (1H, d); 7.09 (1H, d); 4.61 (2H, s)

MS: APCI (-ve): 312/4 (M-1)

Ejemplo 7

Ácido [(5-cloro-3',4'-dimetoxibifenil-2-il)oxi]acético



(i) ter-butil [(5-cloro-3',4'-dimetoxibifenil-2-il)oxi]acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
10 paso (ii) usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 3,4-
dimetoxifenilborónico. Rendimiento 0.86 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.33-7.12 (4H, m); 6.93 (1H, d); 6.79 (1H, d); 4.46 (2H, s);
3.93 (3H, s); 3.92 (3H, s); 1.46 (9H, s)

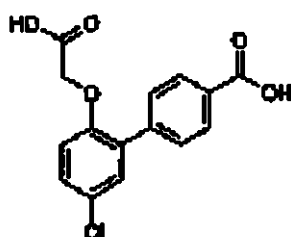
(ii) ácido [(5-cloro-3',4'-dimetoxibifenil-2-il)oxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso
(iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.32 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.08 (1H, s); 7.36-7.27 (3H, m); 7.12-6.98 (3H, m);
4.74 (2H, s); 3.78 (6H, 2xs)
MS: APCI (-ve): 321/3 (M-1)

Ejemplo 8

Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-clorobifenil-4-carboxílico



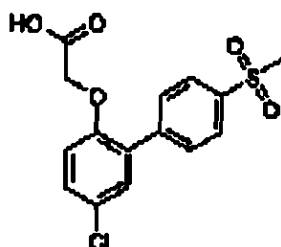
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) y paso (iii), usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 4-carboxifenilborónico. Rendimiento 0.035 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.98-7.38 (6H, m); 7.08-7.05 (1H, m); 4.75 (2H, s)
MS: APCI (-ve): 305 (M-1)

Ejemplo 9

Ácido {[5-cloro-4'-(metilsulfonil)bifenil-2-il]oxi}acético

10



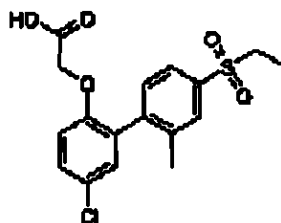
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) y ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 paso (i), y ácido 4-(metiltio)bencenborónico. Rendimiento 0.1 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97-7.08 (7H, m); 4.78 (2H, s); 3.31 (3H, bs)
MS: APCI (-ve): 339 (M-1)

Ejemplo 10

Ácido {[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metilbifenil-2-il]oxi}acético

20



(i) 4-bromo-3-metilfenil etil sulfuro

25

Se agregó bromo (2.2ml) a una solución de 1-(etiltio)-3-metilbenceno (6.6g) en ácido acético (20ml) a 0°C. La mezcla se agitó a TA por 2h, entonces el

solvente fue removido a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica, eluyendo con DCM. Rendimiento 6.6 g
MS: APCI (+ve): 247/9 (M+1)

5 (ii) 2-[4-(etililo)-2-metilfenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

Una mezcla del producto del paso (i) (6.6g), 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (1.94ml), trietilamina (2.4ml), acetato de paladio (0.06g) y 2-(diciclohexilfosfino)bifenilo (0.3g) en dioxano (20ml) se calentó a 85°C por
10 2h. La mezcla se neutralizó con solución de cloruro de amonio acuoso, se extrajo con dietiléter, los orgánicos fueron secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 50% de isohexano/DCM. Rendimiento 0.7 g

15 ¹H NMR CDCl₃: δ 7.66 (1H, d); 7.08-7.05 (2H, m); 2.94-2.92 (2H, q); 2.5 (3H, s); 1.43-1.27 (15H, m)

(iii) Ácido {[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2"-metilbifenil-2-ii]oxi}acético

20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) y ejemplo 2, usando el producto del paso (ii) y el producto del ejemplo 1 paso (i). Rendimiento 0.035 g

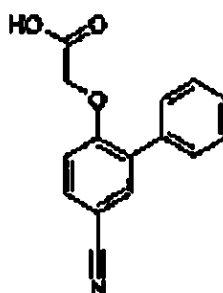
25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.79-6.99 (6H, m); 4.67 (2H, s); 3.35 (2H, q); 2.23 (3H, s); 1.15 (3H, t)

MS: APCI (-ve): 387 (M-1)

Ejemplo 11

Ácido {[5-clanobifenil-2-ii]oxi}acético

30



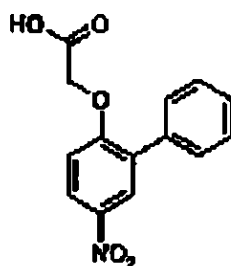
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo y ácido fenilborónico. Rendimiento 0.175 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.18 (1H, s); 7.81-7.17 (8H, m); 4.87 (2H, s)

MS: APCI (-ve): 252 (M-1)

Ejemplo 12

Ácido [(5-nitrobifenil-2-il)oxi]acético



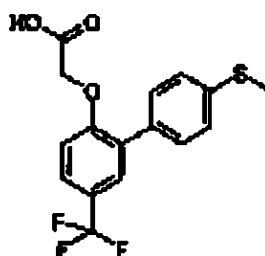
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando 2-bromo-4-nitrofenol y ácido fenilborónico. Rendimiento 0.065 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.26 (1H, s); 8.23 (1H, dd); 8.12 (1H, d); 7.63 (2H, d); 7.50-7.38 (3H, m); 7.25 (1H, d); 4.94 (2H, s)

MS: APCI (-ve): 272 (M-1)

Ejemplo 13

Ácido [(4'-(metil tio)-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)oxi]acético



(i) 2-yodo-4-(trifluorometil)fenol

Se agregaron yoduro de sodio (3.32g) luego cloramina-T (5.91g) a una solución agitada de 4-trifluorometilfenol (3.0g) en DMF (30ml) a 0°C. La mezcla se tibió hasta TA, se agitó por 1h, diluyó con ácido clorhídrico diluido,

90

luego se extrajo con dietiléter. La capa orgánica se lavó con solución de tiosulfato de sodio acuoso, se secó, y el solvente fue removido a presión reducida. Rendimiento 5.25 g

5 MS: APCI (-ve): 287 (M-1)

(ii) Ácido {[4'-(metiltio)-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}acético

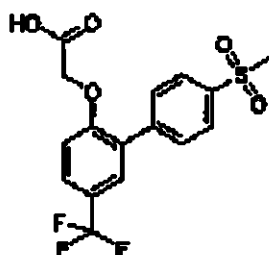
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando el producto del paso (i) y ácido 4-(metiltio)benzenoborónico. Rendimiento 0.13 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.18 (1H, s); 7.68-7.18 (7H, m); 4.85 (2H, s); 2.51 (3H, s)

15 MS: APCI (-ve): 341 (M-1)

Ejemplo 14

Ácido {[4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}acético, sal de amonio



20 El compuesto del título se preparó mediante los métodos del ejemplo 1 y 2 usando el producto del ejemplo 13 paso (i), y ácido 4-(metiltio)benzenoborónico. Rendimiento 0.14 g

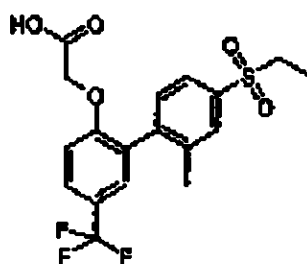
25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.21 (1H, s); 8.00-7.69 (6H, m); 7.27 (1H, d); 4.89 (2H, s); 3.27 (3H, s)

MS: APCI (-ve): 373 (M-1)

41
al

Ejemplo 15

Ácido {[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)bifenil-2-il]oxi}acético

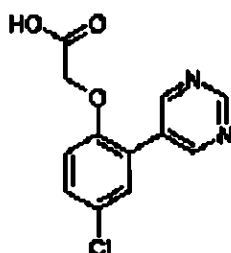


El compuesto del título se preparó mediante los métodos del ejemplo 1 y 2 usando el producto del ejemplo 13 paso (i), y el producto del ejemplo 10 paso (ii). Rendimiento 0.055 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.80-7.12 (6H, m); 4.63 (2H, s); 3.39-3.29 (2H, q); 2.23 (3H, s); 1.18-1.11 (3H, t)
MS: APCI (-ve): 401 (M-1)

Ejemplo 16

Ácido (4-cloro-2-pirimidin-5-ilfenoxi)acético, sal de amonio



(i) Bencil 2-bromo-4-clorofenil éter

Se agregó bromuro de bencilo (13.1ml) a una mezcla agitada de 2-bromo-4-clorofenol (20.7g) y carbonato de potasio (27.6g) en DMF (200ml). Después de 72h, la mezcla se dividió entre dietiléter y agua, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 2% de EtOAc/isohexano. Rendimiento 18.1 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.55 (1H, s); 7.46-7.18 (6H, m); 6.84 (1H, d); 5.14 (2H, s)

42
92

(ii) Ácido [2-(benciloxi)-5-clorofenil]borónico

Se agregó una solución de butil litio (1.6M en hexano) (50ml) por gotas a una solución agitada del producto del paso (i) (23g) en dietiléter (300ml) a -70°C .

5 Después de 1h, se agregó un adicional de 18ml de butil litio, se dejó por 0.75h, entonces se agregó trimetilborato (10ml) y la mezcla se tibió hasta TA, y se dejó por 16h. Se adicionó ácido clorhídrico 2M (100ml), se agitó por 1h, luego la capa orgánica fue separada y extraída con solución de hidróxido de sodio acuoso. La capa básica se acidificó con solución de ácido
10 clorhídrico 2M, se extrajo con dietiléter que fue secado y evaporado a presión reducida. El residuo fue triturado con iso-hexano y filtrado. Rendimiento 10.8 g

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.82 (1H, d); 7.44-7.34 (6H, m); 6.90 (1H, d); 5.99 (2H, s);
15 5.12 (2H, s)

(iii) 5-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]pirimidina

Una mezcla del producto del paso (ii) (0.2g), 5-bromopirimidina (0.16g),
20 carbonato de sodio (0.21g) y tetrakis(trifenilfosfine) paladio (0) (0.05g) en dioxano (6ml), se calentó a reflujo por 48h. La mezcla fue dividida entre EtOAc y agua, los orgánicos fueron separados, secados, y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 20% de EtOAc/iso-hexano. Rendimiento 0.283 g.

25

MS: APCI (+ve): 297/9 (M+1)

(iv) 4-cloro-2-pirimidin-5-ilfenol

30 Una mezcla del producto del paso (iii) (0.28g), 10% de paladio sobre carbono (0.04g) en etanol (20ml), se hidrogenó a 2Bar (2×10^5 Pa) por 24h. Después de filtración, el solvente se evaporó a presión reducida. Rendimiento 0.19 g

35 MS: APCI (+ve): 207/9 (M+1)

45 03

(v) ter-butil (4-cloro-2-pirimidin-5-ilfenoxi)acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i). Rendimiento 0.216 g

5 MS: APCI (+ve): 321/3 (M+1)

(vi) ácido (4-cloro-2-pirimidin-5-ilfenoxi)acético, sal de amonio

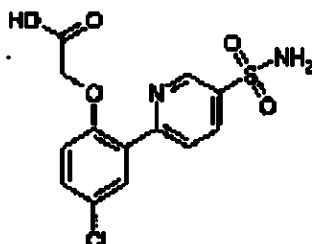
10 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii). Rendimiento 0.033 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.15 (1H, s); 9.06 (2H, s); 7.57 (1H, d); 7.44 (1H, dd); 7.10 (1H, d); 4.67 (2H, s)

15 MS: APCI (+ve): 265/7 (M+1)

Ejemplo 17

Ácido {2-[5-(aminosulfonil)piridin-2-il]-4-clorofenoxi}acético



20

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 16. Rendimiento 0.022 g

25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.19 (1H, s); 9.05 (1H, s); 8.29 (1H, d); 8.21 (1H, d); 7.64 (1H, d); 7.65 (2H, s); 7.49 (1H, dd); 7.16 (1H, d); 4.66 (2H, s)

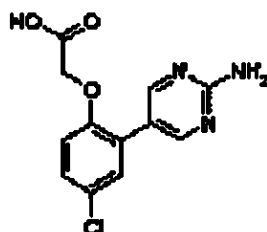
MS: APCI (+ve): 343/5 (M+1)

30

44 99

Ejempl 18

Ácido [2-(2-aminopirimidin-5-il)-4-clorofenoxi]acético, sal de trifluoroacetato



5

- El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 16. Rendimiento 0.036 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.56 (2H, s); 7.45 (1H, d); 7.33 (1H, dd); 7.05 (1H, d); 4.76 (2H, s)

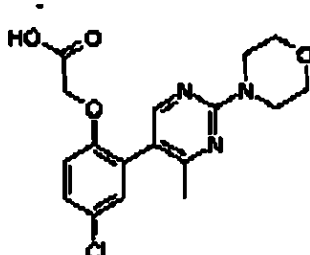
10

MS: APCI (+ve): 280/2(M+1)

Ejemplo 19

Ácido [4-cloro-2-(4-metil-2-morfolin-4-il)pirimidin-5-il]fenoxi]acético

15



(i) 2-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-N-metoxi-N-metilacetamida

Se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8.6g) a una solución de ácido (2-benciloxi-5-clorofenil)-acético (10.6g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiloamina (4.4g), 1-hidroxibenzotriazol (6.9g) y N,N-diisopropiletilamina (20ml) en DMF (150ml), y la mezcla se agitó a TA por 16h, luego se dividió entre etilacetato y agua. Los orgánicos fueron lavados con ácido clorhídrico 2M, agua, se secaron, y evaporaron a presión reducida.

25

Rendimiento 12.2 g

MS: APCI (+ve): 320/2(M+1)

45 / 43

(ii) 1-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]acetona

Una solución de cloruro de metilmagnesio (3M en THF) (8ml) se agregó por gotas a una solución agitada del producto del paso (i) (5.2g) en THF (150ml) a -70°C. Después de 1h, la mezcla se tibió hasta TA, se agitó por 1h, entonces se neutralizó con solución acuosa de cloruro de amonio. La mezcla se dividió entre dietiléter y agua, los orgánicos fueron separados, secados, y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de EtOAc/isohexano. Rendimiento 2.22 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.40-7.30 (5H, m); 7.26-7.12 (2H, m); 6.85 (1H, d); 5.03 (2H, s); 3.67 (2H, s); 2.12 (3H, s)

(iii) (3Z)-3-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-4-(dimetilamino)but-3-en-2-ona

Una mezcla del producto del paso (ii) (5.72g) y dimetil acetal de dimetilformamida (3.5ml) en tolueno (50ml) se calentaron a 100°C por 12h. El solvente fue evaporado a presión reducida para dar un aceite, 6.37 g.

MS: APCI (+ve): 330/2(M+1)

(iv) 5-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-4-metil-2-(metiltio)pirimidina

Se agregó una solución del producto del paso (iii) (4.3g) en etanol (20ml) a una mezcla agitada de etóxido de sodio (0.98g) y sulfato de S-metilisotiocuronio (2g) en etanol (30ml), y la mezcla se calentó a reflujo por 8h. Se agregaron un adicional de 2g de sulfato de S-metilisotiocuronio y 1.18g de etóxido de sodio y se continuó el calentamiento por 16h. La mezcla fue enfriada, dividida entre dietiléter y agua, los orgánicos fueron lavados con agua, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 3-5% EtOAc/isohexano. Rendimiento 1.84 g

MS: APCI (+ve): 357/9(M+1)

(v) 5-[2-(benclloxi)-5-clorofenil]-4-metil-2-(metilsulfonil)pirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i). Rendimiento 0.85 g

MS: APCI (+ve): 389/91(M+1)

(vi) 4-cloro-2-[4-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il]fenol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (iv). Rendimiento 0.5 g

MS: APCI (+ve): 299/301(M+1)

(vii) ter-butil [4-cloro-2-[4-metil-2-(metilsulfonil)pirimidin-5-il]fenoxi]acetato

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i). Rendimiento 0.65 g

MS: APCI (+ve): 413(M+1)

(viii) ter-butil [4-cloro-2-(4-metil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)fenoxi]acetato

Una solución del producto del paso (vii) (0.15g) y morfolina (0.15ml) en dioxano (3ml) se calentó a 90°C por 24h, se enfrió y el solvente se evaporó a presión reducida. El producto se usó crudo.

MS: APCI (+ve): 420/422(M+1)

(ix) Ácido [4-cloro-2-(4-metil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)fenoxi]acético

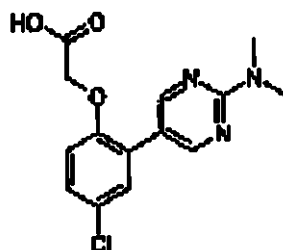
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii). Rendimiento 0.046 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.12 (1H, s); 7.39 (1H, dd); 7.25 (1H, d); 7.00 (1H, d); 4.71 (2H, s); 3.73-3.67 (8H, m); 2.18 (3H, s)

MS: APCI (+ve): 364/6(M+1)

Ejemplo 20

Ácido (4-cloro-2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-yl]fenoxi)acético



(i) 5-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-2-cloropirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del ejemplo 16 paso (ii) (3.2g), y 2-cloro-5-bromopirimidina (2.59g). Rendimiento 2.43 g

MS: APCI (+ve): 331/3(M+1)

(ii) 5-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-2-(propiltio)pirimidina

Se agregó propanotiol (3.1ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1.4g, 60% en aceite) en DMF (30ml). Después de 1 hora se agregó una solución del producto del paso (i) (2.4g) en DMF (10ml). La mezcla de reacción se agitó a TA por 1 hora, luego se dividió entre EtOAc y agua. Los orgánicos fueron lavados con agua, salmuera, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 5% de EtOAc/isohexano. Rendimiento 1.87 g

MS: APCI(+ve) 371 (M+1)

(iii) 5-[2-(benciloxi)-5-clorofenil]-2-(propilsulfonil)pirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) usando el producto del paso (ii).

MS: APCI(+ve) 403 (M+1)

46 *92*

(iv) **ter-butil {4-cloro-2-[2-(propilsulfonil)pirimidin-5-il]fenoxi}acetato**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (iv) y ejemplo 1 paso (i), usando el producto del paso (iii). Rendimiento
5 1.04 g

MS: APCI(+ve) 427 (M+1)

(v) **ácido {4-cloro-2-[2-(dimetilamino)pirimidin-6-il]fenoxi}acético**

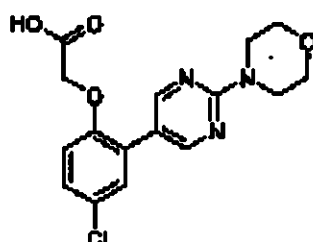
10 Se agregó clorhidrato de dimetilamina (0.82g) a una solución agitada del producto del paso (iv) (0.2g) y N,N-diisopropiletilamina (0.9ml) en NMP (5ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 6h, entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó a presión reducida.
15 El residuo se disolvió en DCM (10ml) luego se adicionó ácido trifluoroacético (10ml) y se agitó por 18h a TA. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo purificado mediante HPLC de fase reversa, seguido de trituración con metanol para dar un sólido blanco. Rendimiento 0.035 g

20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.60 (2H, s); 7.42 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.05 (1H, d); 4.77 (2H, s); 3.16 (6H, s).

MS: APCI(-ve) 306 (M-1)

Ejemplo 21

25 **Ácido [4-cloro-2-(2-morfolin-4-ilpirimidin-6-il)fenoxi]acético**



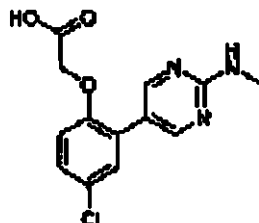
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso
30 (iv) y morfolina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.10 (1H, brs); 8.65 (2H, s); 7.45 (1H, d); 7.34 (1H, dd); 7.06 (1H, d); 4.77 (2H, s); 3.75 (4H, m); 3.67 (4H, m)

MS: APCI(-ve) 348 (M-1)

Ejemplo 22

Ácido (4-cloro-2-[2-(metilamino)pirimidin-5-il]fenoxi)acético



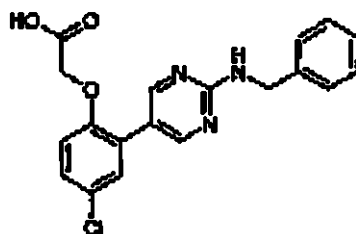
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y clorhidrato de metilamina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.54 (2H, s); 7.42 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.26 (1H, brs); 7.04 (1H, d); 4.76 (2H, s); 2.84 (3H, s)

MS: APCI(-ve) 292 (M-1)

Ejemplo 23

Ácido (2-[2-(bencilamino)pirimidin-5-il]-4-clorofenoxi)acético



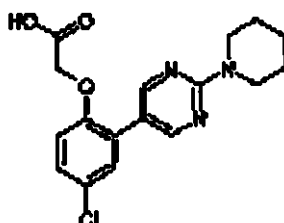
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y bencilamina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.09 (1H, brs); 8.54 (2H, s); 7.90 (1H, t); 7.42 (1H, d); 7.35-7.29 (5H, m); 7.22 (1H, m); 7.03 (1H, d); 4.76 (2H, s); 4.55 (2H, d)

MS: APCI(-ve) 368 (M-1)

Ejemplo 24

Ácido (4-cloro-2-(2-piperidin-1-ilpirimidin-5-il)fenoxi)acético

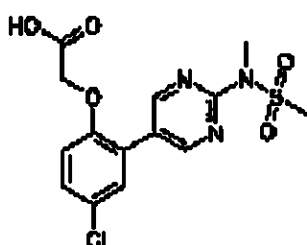


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y piperidina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

- 5 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.10 (1H, brs); 8.59 (1H, d); 7.32 (1H, dd); 7.04 (1H, d); 4.77 (2H, s); 3.79 (4H, t); 1.65 (2H, m); 1.53 (4H, m)
MS: APCI(-ve) 346 (M-1)

Ejemplo 25

- 10 **Ácido (4-cloro-2-(2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-
II)fenoxi)acético**



(i) N-(5-bromopirimidin-2-ii)-N-metilmétanosulfonamida

- 15 Se agregó hidruro de sodio (0.22g, 60% en aceite) a una solución de (5-bromopirimidin-2-ii)metilamina (0.85g) en DMF (10ml) a 0°C, y se agitó por 30min. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.62g) por gotas, la mezcla se tibió hasta TA, y se agitó por un adicional de 2h. La reacción fue
20 neutralizada con agua y luego extraída con EtOAc. Los orgánicos fueron lavados with agua, secados, y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 1% de metanol/DCM. Rendimiento 0.42 g

- 25 MS: APCI (+ve): 266(M+1)

(ii) N-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-ii]-N-metilmétanosulfonamida

- 30 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del paso (i), y ácido 2-hidroxi-5-cloroborónico (0.27g). Rendimiento 0.2 g

MS: APCI (+ve): 314(M+1)

(iii) Ácido (4-cloro-2-{2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il}fenoxi)acético

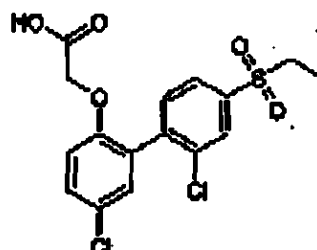
5 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y (iii) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.017 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.16 (1H, s); 8.94 (2H, s); 7.57 (1H, d); 7.45-7.42 (1H, m); 7.14 (1H, d); 4.82 (2H, s); 3.55 (3H, s); 3.47 (3H, s)

10 MS: APCI (-ve): 370(M-1)

Ejemplo 26

Ácido [[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



15

(i) 2-cloro-4-(etilthio)-1-yodo-benceno

20 Una solución de 3-cloro-4-yodo-anilina (5.6g), isoamilnitrito (8.8ml) y etildisulfuro (13.4ml) en acetonitrilo (100ml) se calentó a 60°C por 24h. El solvente fue removido a presión reducida, y el residuo purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 1% de etilacetato/isohexano. Rendimiento 4.02 g

25 ¹H NMR CDCl₃: δ 7.70 (1H, d); 7.36 (1H, d); 6.87 (1H, dd); 2.94 (2H, q); 1.32 (3H, t)

(ii) [[2',5-dicloro-4'-(etilthio)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]metil]-benceno

30 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del paso (i), y el producto del ejemplo 16 paso (ii). Rendimiento 3.64 g

102

¹H NMR CDCl₃: δ 7.4 (1H, s); 7.32-7.18 (9H, m); 6.92 (1H, d); 5.03 (2H, s); 2.99 (2H, q); 1.36 (3H, t)

5 (iii) [[[(2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]metil]-benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 3.8 g

10 ¹H NMR CDCl₃: δ 8.00 (1H, s); 7.81 (1H, d); 7.48 (1H, d); 7.36-7.20 (7H, m); 6.95 (1H, d); 5.04 (2H, s); 3.16 (2H, q); 1.32 (3H, t)

○ (iv) 2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

15 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (iv) usando el producto del paso (iii). Rendimiento 2.44 g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.03 (1H, s); 7.85 (1H, d); 7.55 (1H, d); 7.30 (1H, d); 7.16 (1H, s); 6.92 (1H, d); 5.20 (2H, s); 3.17 (2H, q); 1.36 (3H, t)

20

(v) Ácido [[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-acético, etil éster

○ El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
25 paso (i) usando el producto del paso (iv) y etilbromoacetato. Rendimiento 2.23 g

(vi) Ácido [[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-acético

30 Una mezcla del producto del paso (v) (2.23g), hidróxido de sodio acuoso 1M (10ml) y THF (20ml), se agitó a TA por 3h. La mezcla fue acidificada con ácido clorhídrico 2M, se extrajo con dietiléter, y los orgánicos lavados con agua, secados, y evaporados a presión reducida. El residuo fue recristalizado de etilacetato/isohexano, Rendimiento 0.45 g.

103

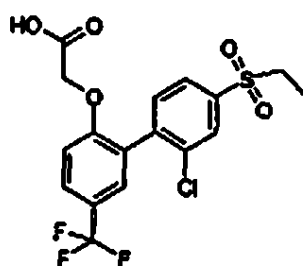
^1H NMR CDCl_3 : δ 13.02 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.89 (1H, d); 7.69 (1H, d); 7.48 (1H, dd); 7.34 (1H, d); 7.08 (1H, d); 4.70 (2H, s); 3.44 (2H, q); 1.16 (3H, t)

MS: APCI (-ve): 387/9 (M-1)

5 Pf. 163-4°C

Ejemplo 27

Ácido [[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil-acético



10

(i) 2-bromo-1-(fenilmetoxi)-4-(trifluorometil)-benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
15 paso (i) usando 2-bromo-4-trifluorometilfenol. Rendimiento 58.7 g

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.83 (1H, s); 7.51-7.32 (6H, m); 6.98 (1H, d); 5.21 (2H, s)

(ii) Ácido [2-(fenilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-borónico

20

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
paso (ii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 30.7 g

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.14 (1H, d); 7.68 (1H, dd); 7.44-7.39 (5H, m); 7.05 (1H, d);
25 5.79 (2H, s); 5.20 (2H, s)

(iii) Ácido [2-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil]-borónico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
30 paso (iv) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 3.54 g

(iv) 2'-cloro-4'-(etilíio)-5-(trifluorometil)- [1,1'-bifenil]-2-ol

Una mezcla de acetato de paladio (0.045g) y tri-p-tolilfosfina (0.213g) en metanol (10ml) se agitó a TA por 30min. El producto del paso (iii) (1g),
 5 carbonato de sodio (1.27g), el producto del ejemplo (26) paso (i) (1.19g) y metanol (20ml) se agregaron, y la mezcla se calentó a reflujo por 6h. El solvente fue removido a presión reducida y el residuo fue dividido entre dietiléter y ácido clorhídrico 2M. Los orgánicos fueron separados, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante
 10 cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de etilacetato/isohexano. Rendimiento 0.503 g

MS: ESI (-ve): 331/3 (M-1)

15 (v) 2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) usando el producto del paso (iv). Rendimiento 0.277 g

20 MS: ESI (-ve): 363/5 (M-1)

(vi) Ácido [[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, 1,1-dimetiletil éster

25 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) usando el producto del paso (v). Rendimiento 0.253 g

(vii) Ácido [[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

30

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (vi). Rendimiento 0.154 g

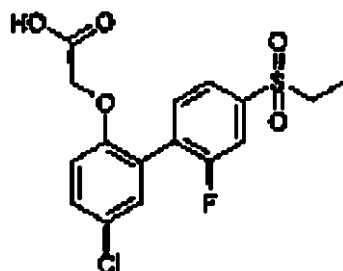
¹H NMR CDCl₃: δ 13.12 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.91 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.72
 35 (1H, d); 7.63 (1H, s); 7.25 (1H, d); 4.82 (2H, s); 3.45 (2H, q); 1.17 (3H, t)
 MS: APCI (-ve): 421/3 (M-1)

Pf. 167°C

Ejemplo 28

Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

5



(i) 1-bromo-4-(etiltio)-2-fluoro-benceno

10 Se agregó bromo (0.3ml) a una solución de 1-etilsulfanil-3-fluoro-benceno (1g) en cloroformo (20ml) a 0°C, luego se tibió hasta TA. Después de 2h, la mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución ac. de tiosulfato de sodio, se secó y evaporó a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de dietiléter/iso-hexano.

15 Rendimiento 1.2 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.44-6.93 (3H, m); 2.99-2.90 (2H, q); 1.42-1.30 (3H, t).

(ii) 1-bromo-4-(etilsulfonil)-2-fluoro-benceno

20

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.94 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.91-7.07 (3H, m); 3.17-3.10 (2H, q); 1.32-1.19 (3H, t).

25

(iii) [[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]metil]-benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del paso (ii) y el producto del ejemplo 16 paso (ii). Rendimiento 0.55 g

30

¹H NMR CDCl₃: δ 7.73-6.96 (11H, m); 5.09 (2H, s); 3.19-3.13 (2H, q); 1.33-1.27 (3H, t).

(iv) 5-chloro-4'-(ethylsulfonyl)-2'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 18 paso (iv) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.35 g

MS: ESI (-ve) 313 (M-1)

(v) **Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfoni)-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético**

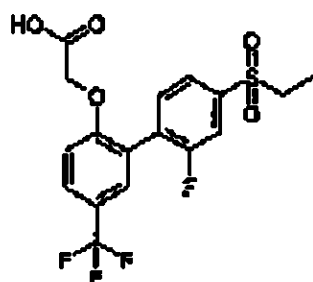
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y paso (iii) usando el producto del paso (iv). Rendimiento 0.205 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.81-7.08 (6H, m); 4.73 (2H, s); 3.44-3.39 (2H, q); 1.17-1.14 (3H, t).

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

Ejemplo 29

Ácido [[4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal sódica



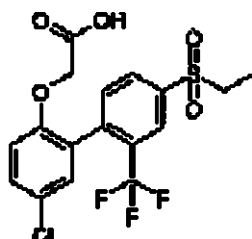
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 28,
Rendimiento 0.26 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.96-7.57 (5H, m); 7.09-7.07 (1H, d); 4.31 (2H, s); 3.44-3.35 (2H, q); 1.18-1.14 (3H, t).

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

Ejemplo 30

Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
acético



(i) 1-bromo-4-(etilico)-2-(trifluorometil)-benceno

Se adicionó yodoetano (0.84ml) a una solución agitada de 3-trifluorometil-
tiofenol (2g) y carbonato de potasio (1.42g) en DMF (20ml). Después de
10 72h, la mezcla fue dividida entre dietiléter y agua, los orgánicos fueron
separados, secados y evaporados a presión reducida. El residuo se disolvió
en ácido acético (20ml), se enfrió a 0°C, luego se agregó bromo (0.51ml). La
mezcla se agitó a TA por 16h, el solvente fue removido a presión reducida y
el residuo purificado mediante cromatografía sobre silica eluyendo con 25%
15 de DCM/iso-hexano. Rendimiento 2.05 g

(ii) 5-cloro-4'-(etilico)-2'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
20 paso (ii) usando el producto del paso (i), y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-
borónico, Rendimiento 0.26 g

MS: ESI (-ve) 347 (M-1)

25 (iii) Ácido [[5-cloro-4'-(etilico)-2'-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, 1,1-dimetil-etil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
paso (i) usando el producto del paso (ii), Rendimiento 0.26 g

30

MS: APCI (-ve) 389/391 (M-1) – t-butilo

(iv) Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

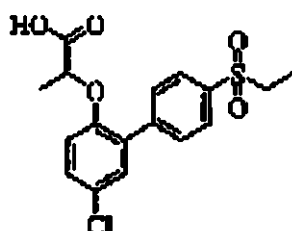
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) y el ejemplo 1 paso (iii), usando el producto del paso (iii), Rendimiento 0.045 g

¹H NMR DMSO-d6: δ 7.62-7.01 (6H, m); 4.69-4.66 (2H, s); 4.20-4.10 (2H, q); 1.40-1.35 (3H, t).

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

Ejemplo 31

Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico



(i) Ácido 2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-propanoico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) usando 2-bromo-4-clorofenol y ácido 2-bromopropiónico, ter-butil éster, Rendimiento 1.1 g

¹H NMR DMSO-d6: δ 7.54-7.16 (2H, m); 6.74-6.71 (1H, d); 3.70 (3H, s); 1.78-1.76 (1H, d); 1.48 (9H, s).

(ii) Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilto)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanoico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando el producto del paso (i), y ácido 4-(etilto)benzenoborónico, Rendimiento 1.2 g.

MS: APCI (-ve) 336 (M-1) – t-butilo

(iii) Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-propanóico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) y el ejemplo 1 paso (iii), usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.08 g

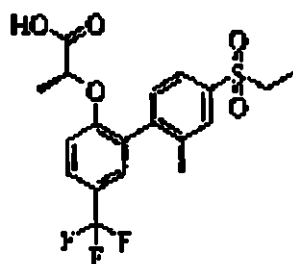
^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.97-6.96 (7H, m); 4.79-4.76 (1H, m); 3.39-3.31 (2H, t); 1.39-1.37 (3H, d); 1.16-1.07 (3H, t).

MS: ESI (-ve) 367 (M-1)

10

Ejemplo 32

Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico



15

(i) 1-bromo-4-(etilsulfonil)-2-metil-benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) usando el producto del ejemplo 10 paso (i). Rendimiento 4.3 g.

20

MS: ESI (+ve) 264 (M+1)

(ii) Ácido [2-(fenilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-borónico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (ii) usando el producto del ejemplo 27 paso (i). Rendimiento 5.5 g.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.14-7.62 (2H, m); 7.43-7.38 (5H, m); 7.01 (1H, m); 5.67 (2H, s); 5.19-5.16 (2H, s)

30

(iii) [[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]metil]-benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii), usando el producto del paso (i) e (ii), Rendimiento 2.72 g.

3 MS: ESI (+ve) 452 (M+1+NH₃)

(iv) 4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
10 paso (iv) usando el producto del paso (iii), Rendimiento 2.1 g.

MS: ESI (+ve) 362 (M+1+NH₃)

(v) Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
15 (2S)-propanóico, metil éster

Se agregó dietil azodicarboxilato (0.14ml) a una solución agitada del
producto del paso (iv) (0.3g), metil-R-lactato (0.083ml) y trifenilfosfina
(0.228g) en THF (10ml) a 0°C. Después de 4h, la mezcla se diluyó con agua
20 y se extrajo con etilacetato, los orgánicos fueron separados, secados y
evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante
cromatografía sobre sílica eluyendo con 50% de dietiléterfiso-hexano.
Rendimiento 0.4 g

25 MS: ESI (+ve) 448 (M+1+NH₃)

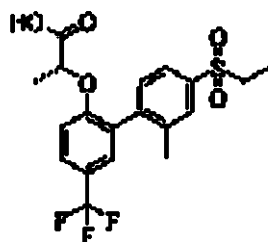
(vi) Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
(2S)-propanóico

30 Una mezcla del producto del paso (v) (0.4g) e hidróxido de litio (2 equiv) en
THF (10ml) y agua (10ml) se agitó a TA durante la noche. La mezcla se
dividió entre etilacetato/agua, la capa acuosa fue acidificada con ácido
clorhídrico 2M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica fue
secada, evaporada a presión reducida y el residuo fue purificado mediante
35 HPLC de fase reversa. Rendimiento 0.035 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.78-7.44 (5H, m); 7.16-7.14 (1H, d); 4.91-4.86 (1H, q); 3.30-3.25 (2H, q); 2.22 (3H, s); 1.33-1.24 (3H, d); 1.10-1.07 (3H, t).
MS: ESI (+ve) 434 (M+1+NH₃)

Ejemplo 33

Ácido 2-[[4'-(etil sulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2R)-propanóico, sal sódica

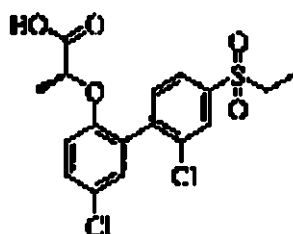


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 32 usando metil-S-lactato, Rendimiento 0.2 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.77-7.38 (5H, m); 7.02-7.00 (1H, d); 4.32 (1H, m); 3.39-3.25 (2H, q); 2.32 (3H, s); 1.21-1.07 (6H, d+ t).
MS: ESI (+ve) 434 (M+1+NH₃)

Ejemplo 34

Ácido 2-[[2',5-dicloro-4'-(etil sulfonil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 32 paso (v), y (vi) usando el producto del ejemplo 26 paso (iv), Rendimiento 0.18 g.

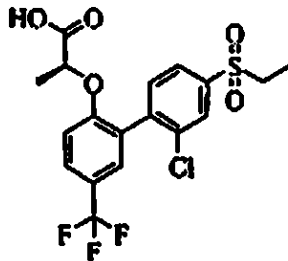
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.99-7.23 (5H, m); 6.93-6.91 (1H, d); 4.26-4.24 (1H, q); 3.46-3.37 (2H, q); 1.20-1.06 (6H, d+t).
MS: ESI (-ve) 402/403 (M-1)

Ug:

Ejemplo 35

Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-Il]oxi]-(2S)-propanóico

5



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 32 paso (v) y (vi), usando el producto del ejemplo 2 paso (v). Rendimiento 0.05 g.

10

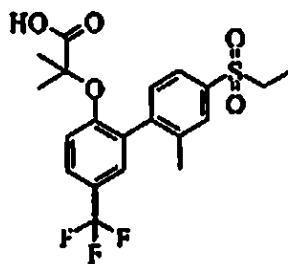
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.98-7.23 (5H, m); 6.93-6.91(1H, d); 4.68 (1H, m); 3.20-3.15 (2H, q); 1.48-1.39 (3H, m); 1.34-1.30 (3H, t).

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

Ejemplo 36

Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-Il]oxi]-2-metil-propanóico, sal sódica

15



20

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y ejemplo 26 paso (vi), usando el producto del ejemplo 34 paso (iv). Rendimiento 0.18 g.

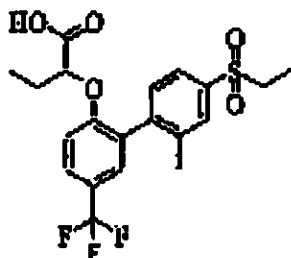
25

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.72 (1H, s); 7.71 (1H, d); 7.56 (1H, d); 7.44 (1H, d); 7.35 (1H, s); 7.10 (1H, d); 2.29 (3H, s); 1.38 (6H, s); 1.13 (3H, t)

MS: ESI (-ve) 429 (M-1)

Ejemplo 37

Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-butanóico, sal sódica



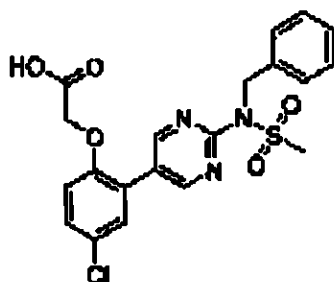
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y ejemplo 26 paso (vi), usando el producto del ejemplo 34 paso (iv). Rendimiento 0.29 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.78 (1H, s); 7.71 (1H, d); 7.64 (1H, d); 7.41 (1H, s); 7.01 (1H, d); 4.27 (1H, brs); 3.36 (2H, q); 2.33 (3H, brs); 1.64-1.55 (2H, m); 1.11 (3H, t); 0.86 (3H, brs)

MS: ESI (-ve) 429 (M-1)

Ejemplo 38

Ácido [4-cloro-2-[2-[(metilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético



(i) *N*-(5-bromo-2-pirimidinil)-*N*-(fenilmetil)-metanosulfonamida

Se adicionó hidruro de sodio (0.1g, 60% disp. en aceite) a una solución agitada de bendil-(5-bromo-pirimidin-2-*il*)-amina (0.55g) en DMF (8ml) a 0°C. Después de 30min, se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.286g), y la mezcla se agitó a TA por 2h, luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados a

presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con diclorometano. Rendimiento 0.41 g

MS: APCI (+ve) 344 (M+1)

5

(ii) *N*-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-metanosulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii), usando el producto del paso (i) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenilborónico, Rendimiento 0.25 g.

MS: APCI (+ve) 390 (M+1)

13 (iii) Ácido [4-cloro-2-[2-[(metilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y paso (iii), usando el producto del paso (ii), Rendimiento 0.07 g.

20

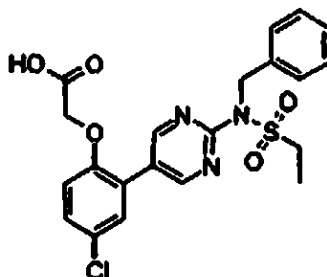
¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.16 (1H, s); 8.93 (2H, s); 7.56 (1H, d); 7.44-7.41 (1H, m); 7.37-7.31 (4H, m); 7.27-7.23 (1H, m); 7.12 (1H, d); 5.28 (2H, s); 4.81 (2H, s); 3.59 (3H, s).

MS: APCI (-ve): 446 (M-1)

25

Ejemplo 39

Ácido [4-cloro-2-[2-[(etilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético



30

1/15

(I) *N*-(5-bromo-2-pirimidinil)-*N*-(fenilmetil)-acetamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 38
paso (I) usando bencil-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina y acetilcloruro.
Rendimiento 0.21 g.

MS: APCI (+ve) 306 (M+1)

(II) *N*-[5-(5-cloro-2-hidroxifenil)-2-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-acetamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
paso (II), usando el producto del paso (I) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-
borónico. Rendimiento 0.16 g.

MS: APCI (+ve) 354 (M+1)

(III) Ácido [2-[2-[acetil(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]-4-clorofenoxi]-
acético

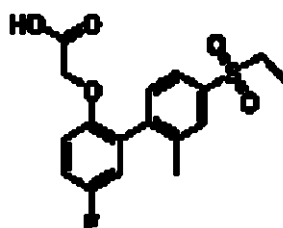
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (I)
y paso (II), usando el producto del paso (II). Rendimiento 0.08 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.01 (2H, s); 7.59 (1H, d); 7.44 (1H, q); 7.30-7.16 (5H,
m); 7.13 (1H, d); 6.26 (2H, s); 4.81 (2H, s); 2.45 (3H, s).

MS: APCI (+ve): 412 (M+1)

Ejemplo 41

Ácido [[4-(etilbutiloxi)-5-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



113

(I) Ácido [4-(etililo)-2-metilfenil]-borónico

Una porción de 100ml de una solución del producto del ejemplo 10 paso (I) (120.7g) en THF (500ml) se agregó a una mezcla agitada de virutas de magnesio (13.4g) en THF (100ml). Se adicionó dibromometano (0.2ml), y la mezcla se sometió a reflujo cuidadosamente a la iniciación. El resto de solución de bromo se agregó por gotas manteniendo la reacción a reflujo. Después de la adición, la mezcla se dejó enfriar hasta TA, luego se transfirió mediante una cánula en una solución agitada de trimetilborato (112ml) en THF (200ml) a 0°C. La mezcla se tibió hasta TA, se agitó por 2h, luego se neutralizó con ácido clorhídrico 2M (300ml). Después de agitación a TA por 18h, el THF fue removido a presión reducida y la mezcla se extrajo con dietiléter. Los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue triturado con dietiléter/isohexano y filtrado. Rendimiento 53.02 g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.06 (1H, d); 7.18 (1H, d); 7.15 (1H, s); 3.04 (2H, q); 2.76 (3H, s); 1.38 (3H, t)

(II) Ácido (2-bromo-4-fluorofenoxi)-acético, 1,1-dimetil-etil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (I).

(III) Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-5-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-ilo]oxi]-acético

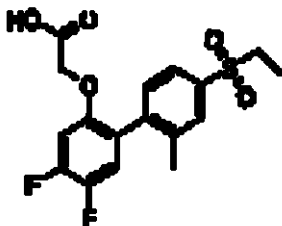
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 27 paso (iv), ejemplo 2 paso (I) y ejemplo 1 paso (II) usando los productos de los pasos (I) o (II). Rendimiento 0.045 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.8-7.64 (2H, m); 7.42 (2H, d); 7.8-8.0 (3H, m); 4.10 (2H, s); 3.20 (2H, q); 1.18 (3H, t)

MS: APCI (-ve): 351 (M-1)

Ejemplo 42

Ácido [[4'-(etilsulfoni)-4,5-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



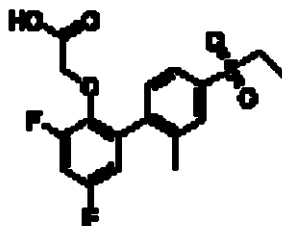
- El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 41.
Rendimiento 0.061 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, s); 7.71 (1H, dd); 7.44 (1H, d); 7.23 (1H, t); 7.01-6.94 (1H, m); 4.32 (2H, s); 3.39 (2H, m); 2.25 (3H, s); 1.18 (3H, t)

- MS: APCI (-ve): 389 (M-1)

Ejemplo 43

Ácido [[4'-(etilsulfoni)-3,5-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

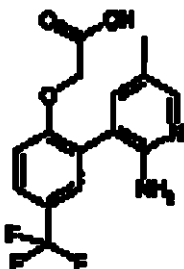


- El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 41.
Rendimiento 0.15 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.82-7.70 (2H, m); 7.49-7.35 (2H, m); 7.02-6.90 (1H, m); 4.40 (2H, d); 3.34 (2H, q); 1.11 (3H, t)

Ejemplo 44

Ácido [2-(2-amino-5-metil-3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]acético



9/17

(I) Ácido [4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

Se agregó hidruro de sodio (2.96g, 60% disp. en aceite) a una solución agitada de 4-hidroxibenzo-trifluoruro (10g) en tetrahidrofurano (150ml) a -78°C. El baño de enfriamiento fue removido, la mezcla se agitó por 1h, luego se agregó bromoacetato de metilo (7ml). Después de 1h, se añadió agua, el tetrahidrofurano fue evaporado a presión reducida y el residuo fue dividido entre acetato de etilácido clorhídrico 2M. La capa orgánica fue evaporada a presión reducida y el residuo fue disuelto en tetrahidrofurano (120ml). Se agregó metanol (30ml), agua (30ml) y solución de hidróxido de sodio concentrada (5ml), y la mezcla se agitó a TA durante la noche. Los orgánicos fueron removidos a presión reducida, y el residuo fue dividido entre etilacetato y ácido clorhídrico 2M. Los orgánicos fueron separados, secados y evaporados a presión reducida, Rendimiento 12.42 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.13 (1H, s); 7.86 (2H, d); 7.10 (2H, d); 4.80 (2H, s).
MS: APCI (-ve) 219 (M-1)

(II) Ácido [4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, (3-metil-3-oxetanil)metil éster

Se adicionó cloruro de oxalilo (14ml) a una solución del producto del peso (I) (12.42g) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) en diclorometano (100ml), y se agitó a TA por 72h. La mezcla fue evaporada a presión reducida, el residuo se disolvió en diclorometano (100ml), entonces se adicionaron trietilamina (20ml) y 3-metil-3-oxetanometanol (17ml). Después de 2h, la mezcla se lavó con agua, se evaporó presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con diclorometano, Rendimiento 14.2 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.86 (2H, d); 7.14 (2H, d); 4.98 (2H, s), 4.34 (2H, d); 4.24 (2H, s); 4.19 (2H, d), 1.21 (3H, s).

(III) 4-metil-1-[[4-(trifluorometil)fenoxi]metil]-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octano

Se agregó dietil éterato de trifluoruro de boro (1.48ml) a una solución del producto del peso (II) (14.2g) en diclorometano a -78°C. El baño de

enfriamiento fue removido, la mezcla se agitó por 3h, luego se añadió trietilamina (6.2ml). La mezcla se redujo hasta la mitad del volumen a presión reducida, luego se filtró. El filtrado fue evaporado a presión reducida, luego el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica (pre-eluido con un volumen de columna de trietilamina pura), eluyendo con diclorometano, Rendimiento 11.1 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (2H, d); 7.14 (2H, d); 4.04 (2H, s); 3.91 (6H, s); 0.77 (3H, s).

15 MS: APCI (+ve) 305 (M+1)

(iv) Ácido [2-borono-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

Se agregó una solución de sec-butilitio (80ml, 1.4M en ciclohexano) por gotas durante 10min a una solución agitada del producto del paso (iii) (9.44g) en THF (100ml) a -78°C. Después de 3h, la mezcla fue tibia hasta -40°C por 5min, luego enfriada hasta -78°C. Se agregó trimetilborato (14.1ml), luego de 10min la reacción fue neutralizada con ácido clorhídrico 2M. La mezcla fue tibia hasta TA y la fase orgánica separada. La capa acuosa fue extraída con etilacetato, los orgánicos combinados y evaporados a presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500ml), luego se agregó resina bondelut-NH₂ (180g), y la mezcla se revolvió por 0.5h, entonces se filtró. La resina fue lavada con 10% de ácido acético/metanol, los lavados fueron entonces evaporados a presión reducida y secados a alto vacío. El residuo se disolvió en metanol (50ml), tetrahydrofurano (50ml) y solución saturada de hidróxido de sodio (2ml), se dejó por 30min, luego se agregó ácido clorhídrico 2M (50ml), y los orgánicos fueron evaporados a presión reducida. La capa acuosa residual se extrajo con etilacetato, los orgánicos fueron separados, secados y evaporados a presión reducida, Rendimiento 5.05 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07 (1H, s); 7.89 (1H, d); 7.75 (1H, dd); 7.14 (1H, d); 4.85 (2H, s).

MS: APCI (-ve) 263 (M-1)

(v) Ácido [2-(2-amino-5-metil-3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

Una mezcla del producto del paso (iv) (0.1g), 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (0.071g), tetrakis(trifenilfosfina)paleadio(0) (0.048g), carbonato de sodio (0.12g) en metanol (2ml) se calentó en un microondas CEM (vataje variable hasta 150W) a 100°C por 10min. La mezcla fue cargada en resina SCX (resina de ácido sulfónico), lavada con metanol, luego el producto fue eluido con metanol/amoniaco. El filtrado de metanol/amoniaco fue evaporado a presión reducida, luego cargado en una resina bondelut-NH₂. La resina fue limpiada con metanol, luego el producto fue eluido con metanol/ácido acético. El filtrado de metanol/ácido acético fue evaporado y el residuo purificado mediante RPHPLC. Rendimiento 0.089 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.87 (1H, s); 7.79 (1H, d); 7.69 (1H, s); 7.63 (1H, s); 7.26 (1H, d); 4.9 (2H, s); 2.2 (3H, s).
MS: APCI (-ve) 325 (M-1)

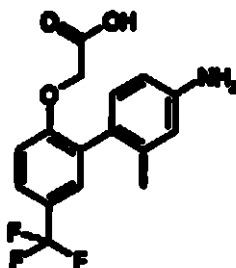
Ejemplo 45-123

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en un método análogo al ejemplo 44

Ejemplo 46

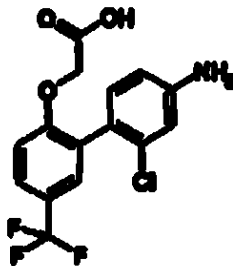
Ácido [[4'-amino-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

25



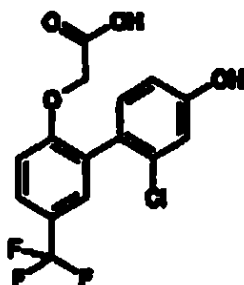
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.05 (1H, d); 6.81 (1H, d); 6.47 (1H, s); 6.44 (1H, d); 4.74 (2H, s); 1.98 (3H, s).
MS: APCI (-ve) 324 (M-1)

30

Ejemplo 46**Ácido [[4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético**

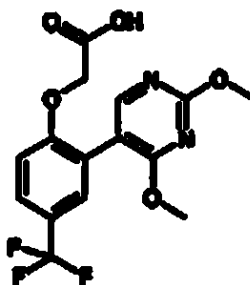
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.65(1H, d); 7.4 (1H, s), 7.15(1H, d); 7.04 (1H, d); 6.7 (1H, s); 6.56 (1H, d); 4.76 (2H, s).

MS: APCI (-ve) 344/6 (M-1)

Ejemplo 47**Ácido [[2'-cloro-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético**

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.98 (1H, s); 7.69 (1H, d); 7.44 (1H, s); 7.21 (1H, d); 7.14 (1H, d); 6.91 (1H, s); 6.80 (1H, d); 4.76 (2H, s).

MS: APCI (-ve) 345/7 (M-1)

Ejemplo 48**Ácido [2-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxil]-acético**

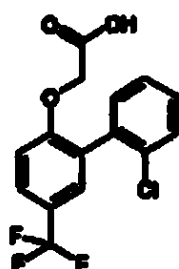
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.32 (1H, s); 7.71 (1H, d); 7.63 (1H, s); 7.20 (1H, d); 4.8 (2H, s); 3.95 (3H, s); 3.87 (3H, s).

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

9

Ejemplo 49

Ácido [[2'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

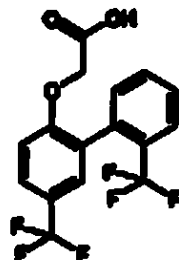


10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.75 (1H, d); 7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, m); 7.41 (1H, d); 7.40 (1H, d); 7.19 (1H, d); 4.78 (2H, s).

MS: APCI (-ve) 329/31 (M-1)

Ejemplo 50

15 Ácido [[2',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



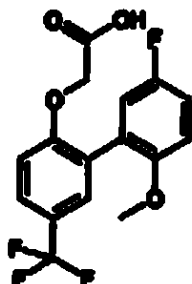
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, d); 7.71 (1H, d); 7.63 (1H, t); 7.44 (1H, s); 7.43 (1H, d); 4.74 (2H, m).

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

20

Ejemplo 51

Ácido [[5'-fluoro-2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



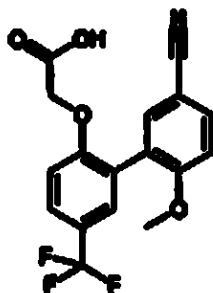
127

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.68 (1H, d); 7.51 (1H, s); 7.20 (1H, d); 7.17 (1H, m);
7.15 (1H, m); 7.10 (1H, d); 4.78 (2H, s); 3.7 (3H, s).
MS: APCI (-ve) 343 (M-1)

5

Ejemplo 52

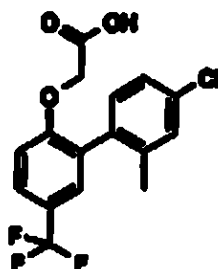
Ácido [[5'-ciano-2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxal-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.87 (1H, d); 7.74 (1H, s); 7.71 (1H, d); 7.58 (1H, s);
7.29 (1H, d); 7.19 (1H, d); 4.77 (2H, s); 3.81 (3H, s).
MS: APCI (-ve) 350 (M-1)

Ejemplo 53

Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxal-acético



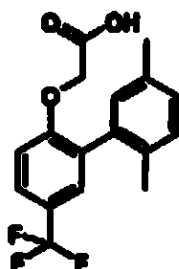
15

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.71 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.34 (1H, d), 7.30 (1H, d),
7.24 (1H, s), 7.13 (1H, d), 4.73 (2H, s), 2.11 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 343 / 345 (M-1)

20

Ejemplo 54

Ácido [[2',5'-dimetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxal-acético

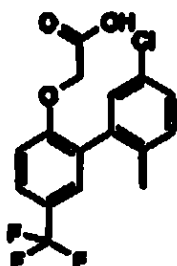


125

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.64 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.13 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.94 (1H, s), 4.50 (2H, s), 2.30 (3H, s), 2.06 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 323 (M-1)

Ejemplo 55

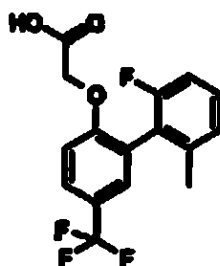
Ácido [[5'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.19 (1H, d), 7.14 (1H, s), 4.70 (2H, s), 2.14 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 343/345 (M-1)

Ejemplo 56

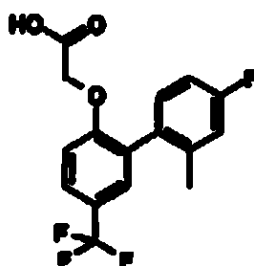
Ácido [[2'-fluoro-6'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.71 (1H, d), 7.44 (1H, s), 7.27 (1H, q), 7.18 (1H, t), 7.11 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.67 (2H, s), 2.06 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 327 (M-1)

Ejemplo 57

Ácido [[4'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



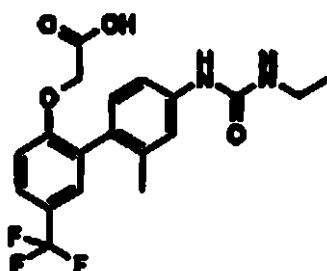
76
176

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.04 (1H, d), 4.89 (2H, s), 2.11 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 327 (M-1)

9

Ejemplo 58

Ácido [[4'-[[[(etilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



10

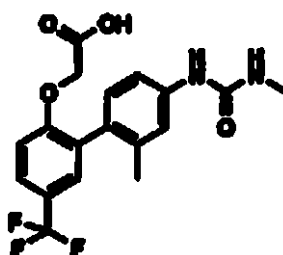
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.49 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.25 (1H, t), 4.60 (2H, s), 3.10 (2H, m), 1.06 (3H, t)

MS: APCI (-ve) 395 (M-1)

15

Ejemplo 59

Ácido [[2'-metil-4'-[[[(metilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



20

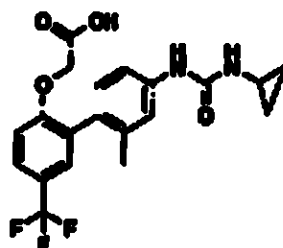
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.52 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.06 (1H, d), 4.72 (2H, s), 2.09 (3H, s)

25

MS: APCI (+ve) 383 (M+1)

Ejemplo 60

Ácido [[4'-[[[(ciclopropilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

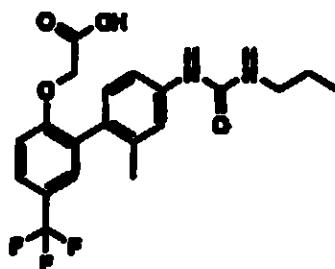


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.33 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.46 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.54 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.42 (2H, m)

MS: APCI (+ve) 409 (M+1)

Ejemplo 61

Ácido [[2'-metil-4'-[[[propiilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,

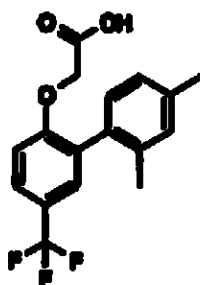


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.48 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.23 (1H, t), 4.66 (2H, s), 3.06 (2H, q), 2.10 (3H, s), 1.44 (2H, m), 0.88 (3H, d)

MS: APCI (+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 62

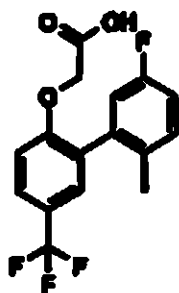
Ácido [[2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.03 (4H, m), 4.50 (2H, s), 2.32 (3H, s), 2.11 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 323 (M-1)

Ejemplo 63

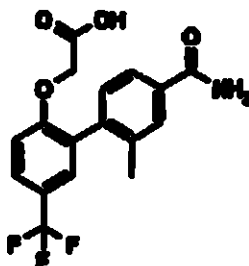
Ácido [[5'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.65 (1H, d), 7.38 (1H, s), 7.29 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.11 (1H, d), 7.06 (1H, m), 4.40 (2H, s), 2.13 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 327 (M-1)

Ejemplo 64

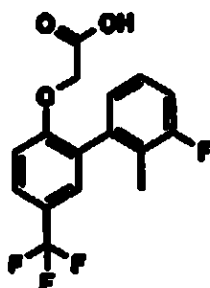
Ácido [[4'-(aminocarbonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.70 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.34 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.25 (1H, d), 6.98 (1H, d), 4.22 (2H, s), 2.21 (3H, s)
MS: APCI (+ve) 354 (M+1)

Ejemplo 65

Ácido [[3'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



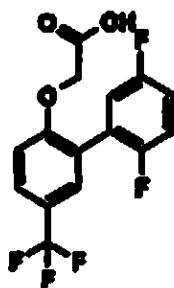
5

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.27 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.16 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.45 (2H, s), 2.07 (3H, s)

MS: APCI (1ve) 327 (M-1)

Ejemplo 66

Ácido [[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



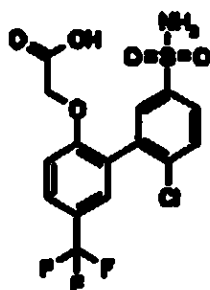
15

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.53 (1H, m), 7.30 (1H, m), 7.28 (1H, m), 7.09 (1H, d), 4.44 (2H, s)

Ejemplo 67

Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

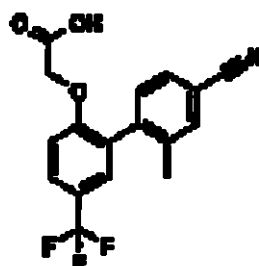
20



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.93 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.53 (1H, s), 7.10 (1H, d), 4.38 (2H, s)
MS: APCI (+ve) 408/410 (M+1)

Ejemplo 68

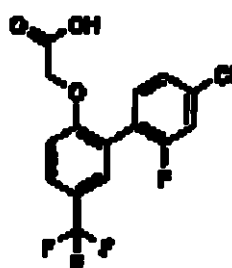
Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, s), 7.71 (1H, t), 7.71 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.40 (1H, d), 7.11 (1H, d), 4.61 (2H, s), 2.18 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 334 (M-1)

Ejemplo 69

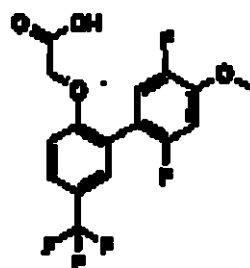
Ácido [[4'-cloro-2'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.73 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.36 (1H, d), 7.17 (1H, d), 4.70 (2H, s)

Ejemplo 70

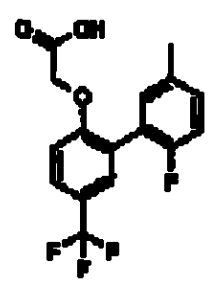
Ácido [[2',5'-difluoro-4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (1H, d), 7.60 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.06 (1H, d), 4.39 (2H, s), 3.91 (3H, s)

Ejemplo 71

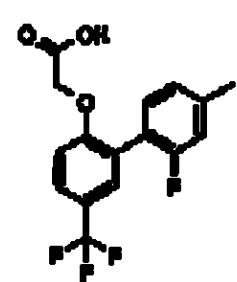
Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.74 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.19 (1H, d), 7.14 (1H, d), 4.85 (2H, s), 2.35 (3H, s)

Ejemplo 72

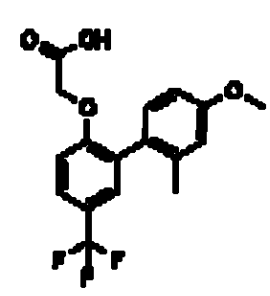
Ácido [[2'-fluoro-4'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.67 (1H, d), 7.45 (1H, s), 7.40 (1H, t), 7.10 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.07 (1H, s), 4.49 (2H, s), 2.34 (3H, s)

Ejemplo 73

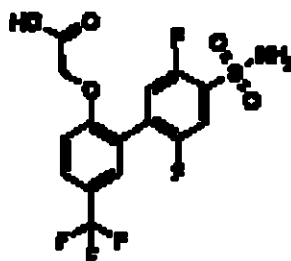
Ácido [[4'-metoxi-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.06 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.62 (1H, s), 6.78 (1H, d), 4.45 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.13 (3H, s)

Ejemplo 74

Ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

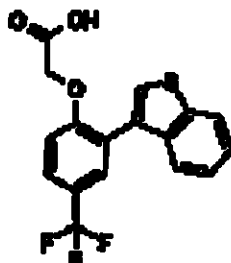


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.16 (1H, d), 4.53 (2H, s)

MS: APCI (-ve) 410 (M-1)

Ejemplo 75

Ácido [2-benzo[b]furan-3-il-4-(trifluorometil)fenoxil]-acético

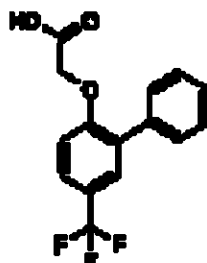


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.24 (1H, d), 4.61 (2H, s)

MS: APCI (-ve) 351 (M-1)

Ejemplo 76

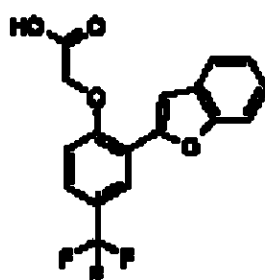
Ácido [[5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.88 (1H, d), 7.80 (3H, m), 7.41 (3H, m), 7.20 (1H, d), 4.88 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 295 (M-1)

Ejemplo 77

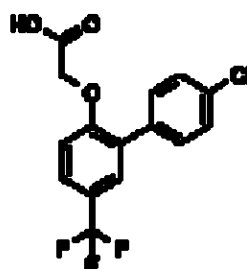
Ácido [2-(2-benzofuranil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.24 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.70 (2H, d), 7.33 (3H, m), 5.07 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 335 (M-1)

Ejemplo 78

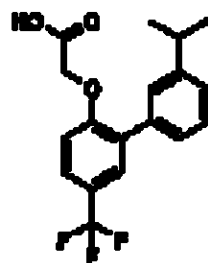
Ácido [[4'-soro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.64 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.50 (1H, d), 7.21 (1H, d), 4.81 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 329/331 (M-1)

Ejemplo 79

Ácido [[3'-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

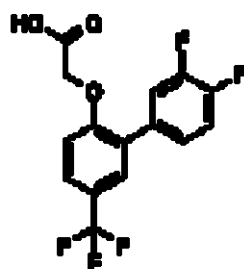


4/15

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.67 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.38 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.26 (1H, d), 7.20 (1H, d), 4.86 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 337 (M-1)

Ejemplo 80

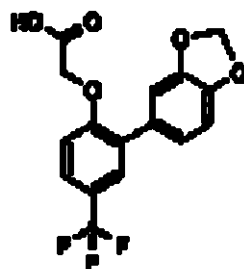
Ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxal]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.66 (1H, s), 7.51 (1H, d), 7.46 (1H, s), 7.25 (1H, d), 4.89 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 331 (M-1)

Ejemplo 81

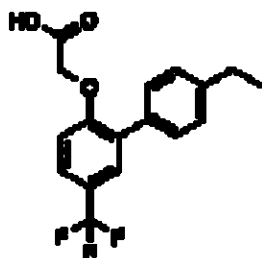
Ácido [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(trifluorometil)fenoxal]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (1H, d), 7.57 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.16 (1H, d), 7.05 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.04 (2H, s), 4.83 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 339 (M-1)

Ejempli 82

Ácido [[4'-etil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]ox]-acético



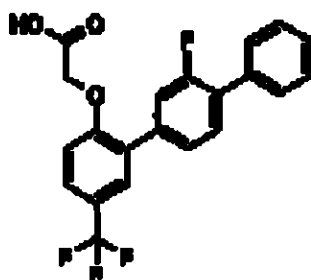
5

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.61 (2H, d), 7.27 (2H, d), 7.18 (1H, d), 4.86 (2H, s), 2.65 (2H, q), 1.22 (3H, t)

MS: APCI (-ve) 328 (M-1)

Ejempli 83

Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1':4,1''-terfenil]-2-il]ox]-acético



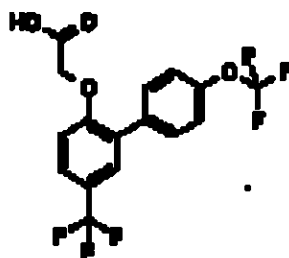
15

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.74 (1H, d), 7.66 (2H, m), 7.60 (1H, m), 7.60 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.52 (2H, m), 7.49 (1H, m), 7.12 (1H, m), 4.51 (2H, s)

MS: APCI (-ve) 389 (M-1)

Ejempli 84

Ácido [[4'-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]ox]-acético

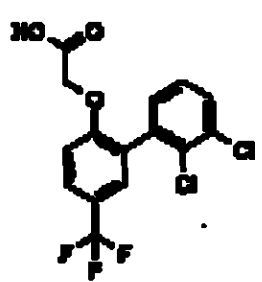


20

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.82 (2H, d), 7.82 (1H, d), 7.68 (1H, s), 7.41 (2H, d), 7.05 (1H, d), 4.28 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 379 (M-1)

Ejemplo 85

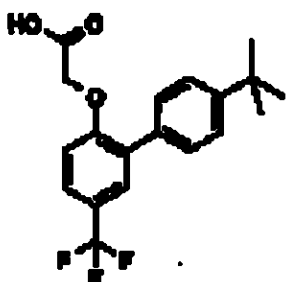
Ácido [[2',3'-dicloro-5-(trifluorometil)fenil]-(1,1'-bifenil)-2-il]oxo]acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.68 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.48 (1H, s), 7.41 (1H, t), 7.05 (1H, d), 4.28 (2H, d)
MS: APCI (-ve) 383 (M-1)

Ejemplo 86

Ácido [[4'-(1,1-dimetil)fenil]-5-(trifluorometil)fenil]-(1,1'-bifenil)-2-il]oxo]acético

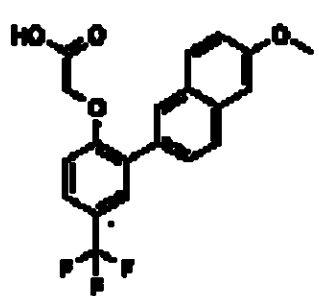


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.59 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.04 (1H, d), 4.47 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 351 (M-1)

20

Ejemplo 87

Ácido [2-(6-metoxi-2-naftil)fenil]-4-(trifluorometil)fenoxo]acético



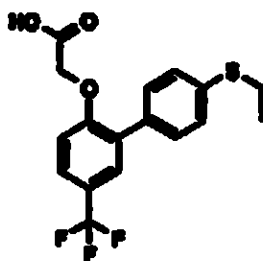
✓ 133

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.85 (2H, s), 7.62 (2H, d), 7.34 (1H, s), 7.17 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.41 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 375 (M-1)

5

Ejemplo 88

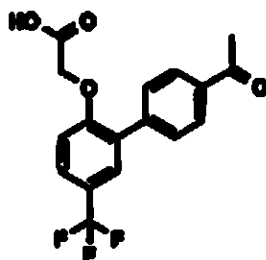
Ácido [[4'-(etilio)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.61 (2H, d), 7.59 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.35 (2H, d), 7.07 (1H, d), 4.50 (2H, s), 3.02 (2H, q), 1.27 (3H, t)
MS: APCI (-ve) 355 (M-1)

Ejemplo 89

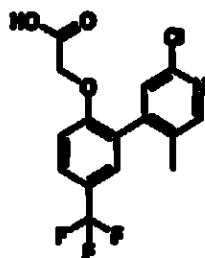
15 Ácido [[4'-acetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.02 (2H, d), 7.77 (2H, d), 7.64 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.23 (1H, d), 4.83 (2H, s), 2.63 (3H, s)
MS: APCI (-ve) 337 (M-1)

Ejemplo 90

Ácido [2-(2-cloro-5-metil-4-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio



25

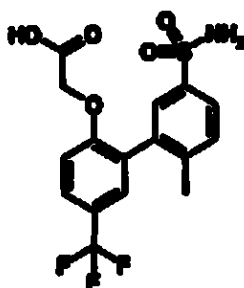
140

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.30 (1H, d), 7.75 - 7.86 (1H, m), 7.49 (1H, d), 7.04 (2H, d), 4.26 (2H, s), 2.15 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 449 (M-1)

5

Ejemplo 91

Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal de amonio



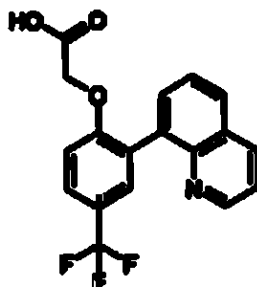
10

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.73 - 7.65 (3H, m), 7.63 (1H, d), 7.44 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.01 (1H, d), 4.23 (2H, s), 2.24 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 388 (M-1)

15

Ejemplo 92

Ácido [2-(8-quinolinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio



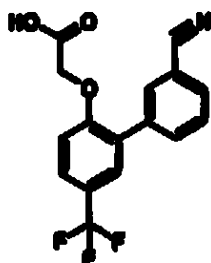
20

¹H NMR CDCl₃: δ 8.85 - 8.82 (1H, m), 8.33 - 8.29 (1H, m), 7.95 - 7.91 (1H, m), 7.82 - 7.78 (1H, m), 7.68 - 7.58 (3H, m), 7.50 - 7.46 (1H, m), 7.14 - 7.10 (1H, m), 4.54 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 346 (M-1)

25

Ejemplo 93

Ácido [[3'-clano-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal de amonio

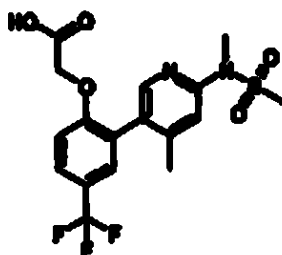


5

$^1\text{H NMR}$ CDCl_3 : δ 8.00 (1H, d), 7.87 - 7.83 (1H, m), 7.66 - 7.52 (4H, m), 6.99 (1H, d), 4.68 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 320 (M-1)

Ejemplo 94

Ácido [2-[4-metil-6-[metil(metilsulfoni)amino]-3-piridinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio

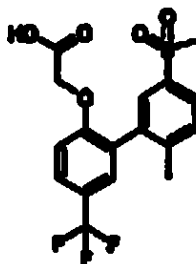


19

$^1\text{H NMR}$ $\text{DMSO}-d_6$: δ 8.20 (1H, s), 7.71 (1H, m), 7.51 - 7.47 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.09 (1H, d), 4.52 (2H, s), 3.32 (3H, s), 3.18 (3H, d), 2.21 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 419 (M-1)

Ejemplo 95

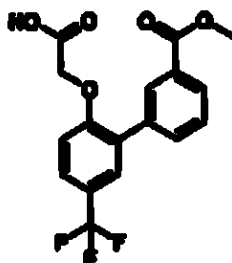
Ácido [[2'-metil-5-(metilsulfoni)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal de amonio



¹H NMR DMSO-d6: δ 7.83 - 7.80 (1H, m), 7.74 - 7.69 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.09 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.23 (3H, s), 2.26 (3H, s)
MS:APCI (+ve) 406 (M+1)

Ejemplo 96

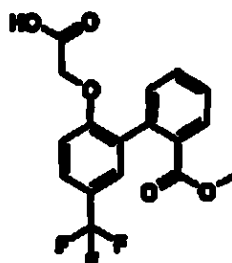
Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 3-metil éster



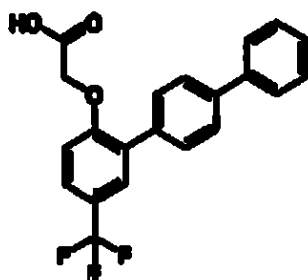
¹H NMR DMSO-d6: δ 8.15 - 8.13 (1H, m), 7.99 - 7.93 (2H, m), 7.68 - 7.55 (3H, m), 7.10 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.87 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 97

Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, 2-metil éster



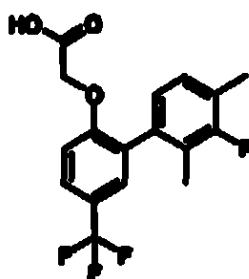
¹H NMR DMSO-d6: δ 7.77 (1H, M), 7.66 - 7.59 (2H, m), 7.51 - 7.42 (3H, m), 4.23 (2H, s), 3.59 (4H, s)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 98**Ácido [[5-(trifluorometil)[1,1':4',1''-terfenil]-2-il]oxi]-acético**

9

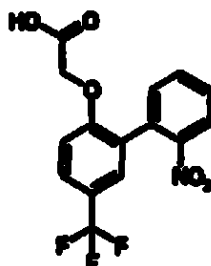
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.75 - 7.62 (7H, m), 7.53 - 7.46 (3H, m), 7.42 - 7.35 (1H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 4.76 (2H, s)

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

Ejemplo 99**Ácido [[3'-fluoro-2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético**

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66 - 7.62 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.34 (2H, d), 7.16 (1H, d), 4.76 (2H, s), 2.25 (6H, d)

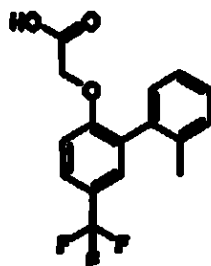
MS:APCI (-ve) 341 (M-1)

Ejemplo 100**Ácido [[2'-nitro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal de amonio**

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.00 (1H, m), 7.83 - 7.76 (1H, m), 7.70 - 7.55 (4H, m), 6.94 (1H, d), 4.08 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 340 (M-1)

Ejemplo 101

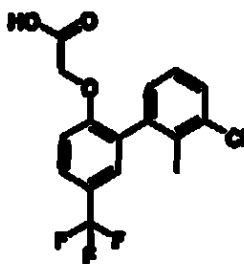
Ácido [[2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66 - 7.61 (1H, m), 7.34 - 7.32 (1H, m), 7.26 - 7.14 (4H, m), 7.02 - 6.96 (1H, m), 4.36 (2H, s), 2.13 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 340 (M-1)

Ejemplo 102

Ácido [[3'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético

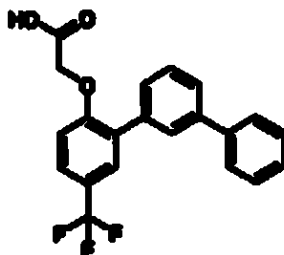


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.72 - 7.66 (1H, m), 7.47 - 7.40 (2H, m), 7.30 - 7.22 (1H, m), 7.18 - 7.14 (1H, m), 7.10 - 7.06 (1H, m), 4.56 (2H, s), 2.14 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 343 (M-1)

20

Ejemplo 103

Ácido [[5-(trifluorometil)[1,1':3',1''-terfenil]-2-yl]oxi]-acético

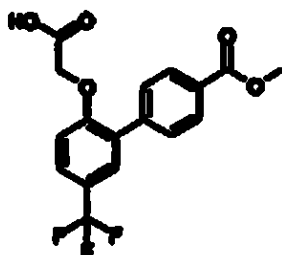


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.92 (1H, t), 7.76 - 7.72 (2H, m), 7.68 - 7.59 (4H, m), 7.56 - 7.34 (4H, m), 7.19 - 7.15 (1H, m), 4.69 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 371 (M-1)

9

Ejemplo 104

Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, 4-metil éster



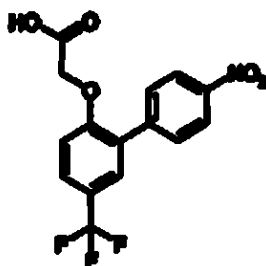
10

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.03 - 7.99 (2H, m), 7.82 - 7.79 (2H, m), 7.70 - 7.66 (1H, m), 7.63 - 7.61 (1H, m), 7.17 - 7.14 (1H, m), 4.62 (2H, s), 3.88 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

15

Ejemplo 105

Ácido [[4'-nitro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético



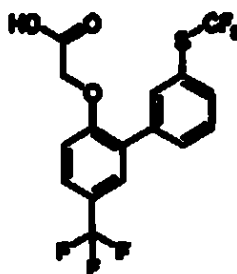
20

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.30 - 8.26 (2H, m), 7.99 - 7.94 (2H, m), 7.75 - 7.67 (2H, m), 7.20 (1H, d), 4.65 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 340 (M-1)

25

Ejemplo 106

Ácido [[5-(trifluorometil)-3'-((trifluorometil)ilo)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético

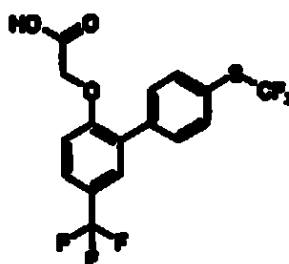


5

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.05 (1H, s), 7.91 - 7.87 (1H, m), 7.74 - 7.58 (4H, m), 7.17 (1H, d), 4.84 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 395 (M-1)

Ejemplo 107

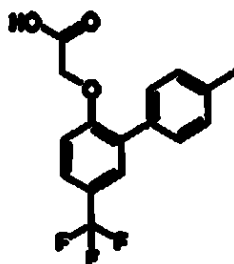
Ácido [[5-(trifluorometil)-4'-((trifluorometil)ilo)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.79 (4H, s), 7.76 - 7.72 (1H, m), 7.69 - 7.67 (1H, m), 7.25 (1H, d), 4.89 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 395 (M-1)

Ejemplo 108

Ácido [[4'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético

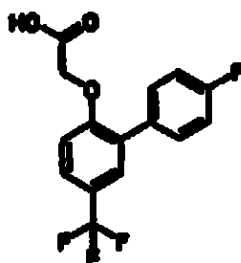


87 125.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.67 - 7.63 (1H, m), 7.57 - 7.54 (1H, m), 7.51 - 7.47 (2H, m), 7.25 (2H, d), 7.17 (1H, d), 4.82 (2H, s), 2.36 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 309 (M-1)

9 Ejemplo 109

Ácido [[4'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

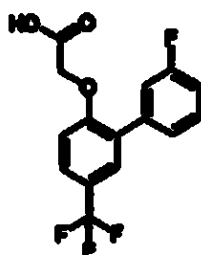


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.71 - 7.58 (4H, m), 7.31 - 7.18 (3H, m), 4.86 (2H, s)

10 MS:APCI (-ve) 314 (M-1)

Ejemplo 110

Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



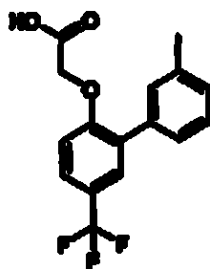
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.74 - 7.69 (1H, m), 7.66 - 7.64 (1H, m), 7.53 - 7.42 (3H, m), 7.26 - 7.18 (2H, m), 4.86 (2H, s)

MS:APCI (-ve) 314 (M-1)

20

Ejemplo 111

Ácido [[3'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

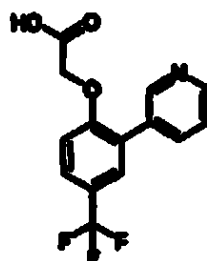


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 - 7.63 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.42 - 7.28 (3H, m),
7.21 - 7.15 (2H, m), 4.82 (2H, s), 2.34 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 309 (M-1)

9

Ejemplo 112

Ácido [2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



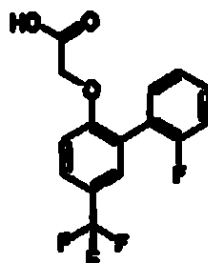
10

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.88 (1H, s), 8.56 - 8.53 (1H, m), 8.15 - 8.09 (1H, m),
7.68 - 7.60 (2H, m), 7.48 - 7.42 (1H, m), 7.10 (1H, d), 4.43 (2H, s)
MS:APCI (+ve) 296 (M+1)

13

Ejemplo 113

Ácido [(2'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-acético



20

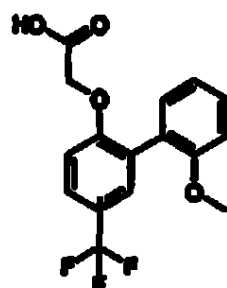
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.02 (1H, d), 7.92 - 7.90 (1H, m), 7.79 - 7.54 (4H, m),
7.26 (1H, d), 4.90 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 313 (M-1)

23

1A2

Ejemplo 114

Ácido [[2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



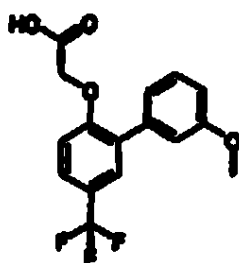
5

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.59 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.37 - 7.30 (2H, m), 7.11 - 6.95 (3H, m), 4.42 (2H, s), 3.72 (3H, s)

MS:APCI (-ve) 325 (M-1)

Ejemplo 115

Ácido [[3'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

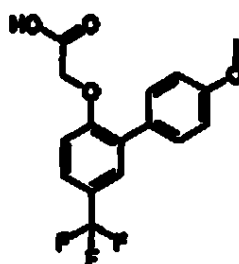


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (1H, d), 7.56 - 7.54 (1H, m), 7.34 (1H, t), 7.27 - 7.25 (1H, m), 7.16 (1H, d), 7.11 (1H, d), 6.95 - 6.90 (1H, m), 4.56 (2H, s), 3.79 (3H, s)

MS:APCI (-ve) 325 (M-1)

Ejemplo 116

Ácido [[4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

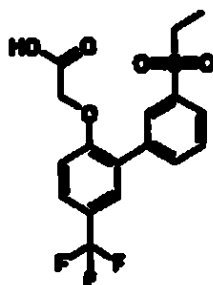


1A2

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 - 7.54 (4H, m), 7.04 (1H, d), 6.98 (2H, d), 4.46 (2H, s), 3.79 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 325 (M-1)

9 Ejemplo 117

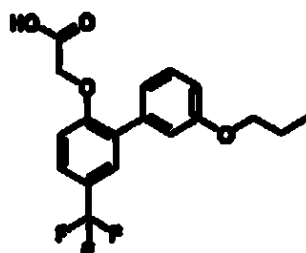
Ácido [[3'-(etilsulfoni)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.19 - 8.17 (1H, m), 8.11 - 8.07 (1H, m), 7.87 - 7.83 (1H, m), 7.73 - 7.64 (3H, m), 7.11 (1H, d), 4.39 (2H, s), 3.38 (2H, q), 1.14 (3H, t)
MS:APCI (-ve) 387 (M-1)

15 Ejemplo 118

Ácido [[3'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

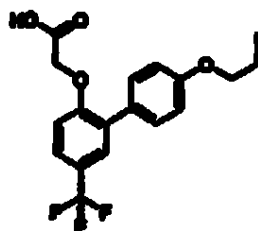


20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.22 - 7.10 (3H, m), 6.95 - 6.91 (1H, m), 4.86 (2H, s), 3.97 (2H, t), 1.79 - 1.66 (2H, m), 0.98 (3H, t)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

97 129

Ejemplo 119

Ácido [[4'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-Il]oxil]-acético

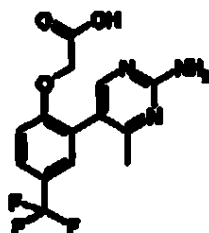


5

¹H NMR DMSO-d6: δ 7.66 - 7.61 (1H, m), 7.56 - 7.50 (3H, m), 7.16 (1H, d), 7.01 - 6.96 (2H, m), 4.85 (2H, s), 3.97 (2H, t), 1.80 - 1.70 (2H, m), 0.99 (3H, t)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

10 Ejemplo 120

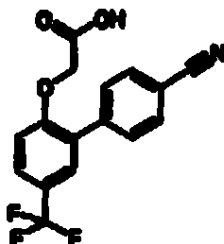
Ácido [2-(2-amino-4-metil-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxil]-acético



15 ¹H NMR DMSO-d6: δ 7.99 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.56 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).
MS:APCI (+ve) 328

Ejemplo 121

20 Ácido [[4'-ciano-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-Il]oxil]-acético

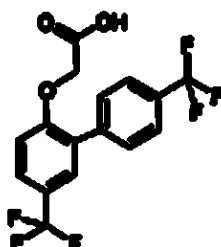


25 ¹H NMR CD₃OD: δ 7.66 - 7.73 (m, 4H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.66 (s, 2H)
MS:APCI (+ve) 320

4

Ejemplo 122

Ácido [[4',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

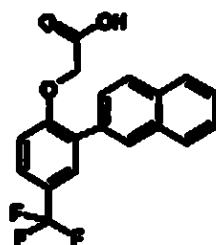


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.90 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.10 (1H, d), 4.47 (2H, s)

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

Ejemplo 123

Ácido [2-(2-naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

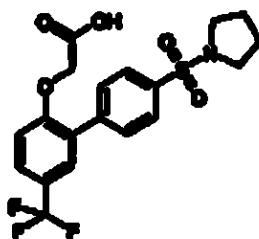


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.93 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.09 (1H, d), 4.44 (2H, s)

MS: APCI (-ve) 345 (M-1)

Ejemplo 124

Ácido [[4'-(1-pirrolidinilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



(i) 1-[(4-bromofenil)sulfonyl]-pírrolidina

Una solución de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (0.5g) y pírrolidina (0.284g) en acetonitrilo (5ml) se agitaron a TA por 48h, luego se dividió entre etilacetato y agua. Los orgánicos fueron separados, lavados con agua, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue triturado con isohexano y filtrado, Rendimiento 0.5 g.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.72-7.65 (4H, m); 3.26-3.21 (4H, m); 1.84-1.76 (4H, m)

(ii) Ácido [[4'-(1-pírrolidinilsulfonyl)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxalacético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 44, Rendimiento 0.13 g.

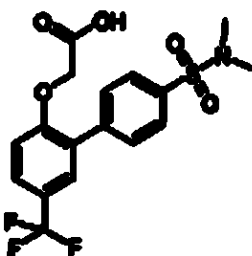
^1H NMR CD_3OD : δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 4H).
MS:APCI (-ve) 428.

Ejemplos 125-134

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en un método análogo al ejemplo 124

Ejemplo 125

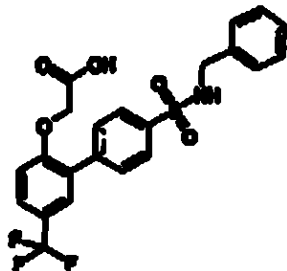
Ácido [[4'-[(dimetilamino)sulfonyl]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxalacético



^1H NMR CD_3OD : δ 7.92 - 7.81 (m, 4H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.73 (s, 6H).
MS:APCI (+ve) 402

Ejemplo 126

Ácido [[4'-[(fenilmetil)amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



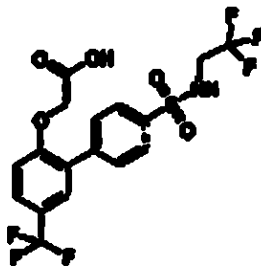
3

¹H NMR CD₃OD: δ 7.92 - 7.77 (m, 4H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 6H), 4.73 (s, 2H), 4.13 (s, 2H).

MS:APCI (-ve) 464.

Ejemplo 127

Ácido [[4'-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



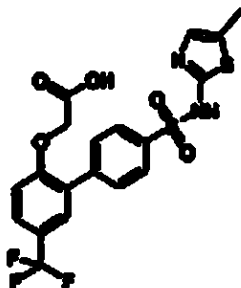
15

¹H NMR CD₃OD: δ 7.93 - 7.79 (m, 4H), 7.64 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.63 (t, 2H).

MS:APCI (-ve) 456

Ejemplo 128

Ácido [[4'-[[[5-metil-2-tiazolil]amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



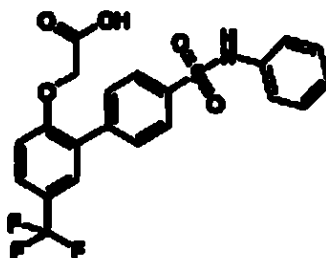
^1H NMR CD_3OD : δ 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.27 (d, 3H).

MS:APCI (-ve) 471

9

Ejemplo 129

Ácido [[4'-[(fenilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



10

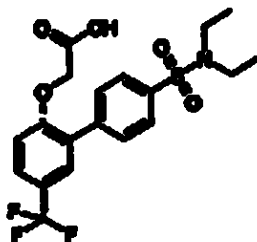
^1H NMR CD_3OD : δ 7.81 - 7.73 (m, 4H), 7.60 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 6H), 4.56 (s, 2H).

MS:APCI (-ve) 450.

13

Ejemplo 130

Ácido [[4'-[(dietilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



20

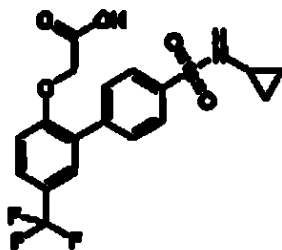
^1H NMR CD_3OD : δ 7.86 (s, 4H), 7.63 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.27 (q, 4H), 1.16 (t, 6H).

MS:APCI (-ve) 450.

23

Ejemplo 131

Ácido [[4'-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético

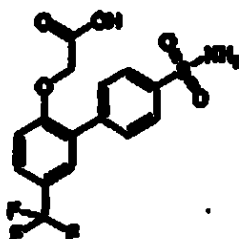


5

¹H NMR CD₃OD: δ 7.95 - 7.84 (m, 4H), 7.64 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.23 - 2.16 (m, 1H), 0.58 - 0.53 (m, 4H).
MS:APCI (-ve) 414.

Ejemplo 132

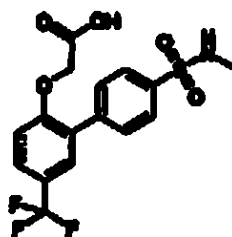
Ácido [[4'-(aminosulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR CD₃OD: δ 7.94 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.60 (s, 2H).
MS:APCI (-ve) 374.

Ejemplo 133

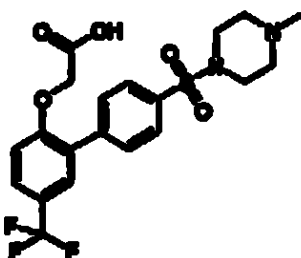
Ácido [[4'-[(metilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR CD₃OD: δ 7.80 - 7.74 (m, 4H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.47 (s, 3H).
MS:APCI (-ve) 388

Ejemplo 134

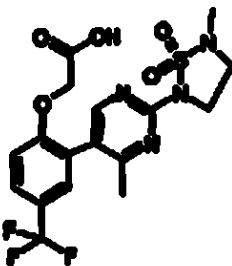
Ácido [[4'-[(4-Metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



¹H NMR CD₃OD: δ 7.85 - 7.70 (m, 4H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.03 - 2.95 (m, 4H), 2.48 (t, 4H), 2.21 (s, 3H).
MS:APCI (-ve) 457

Ejemplo 135

Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxil]-acético

**(i) 2,5-dibromo-4-metil-pirimidina**

Se agregó isocianitrilo (21ml) a una suspensión agitada de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (1.75g) en bromoformo (30ml), y la mezcla se calentó a 85°C por 4h. Después de enfriamiento, se agregó isohexano (300ml) y la solución fue pasada a través de un tapón de sílica-gel. La sílica fue lavada con nfta (1000ml), diclorometano (200ml), luego el producto fue eluido con etilacetato. La capa de etilacetato fue evaporada a presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 5% de dietiléter/isohexano, Rendimiento 0.9 g

¹H NMR CDCl₃: δ 8.52 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)

MS:APCI (-ve) 249/51/53

**(II) 5-bromo-4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-
pirimidina**

5 Se agregó hidruro de sodio (0.128g, 60% disp. en aceite) a una solución
agitada de 1,1-dioxido de 2-metil-1,2,5-tiadiazolidina (0.433g) en THF (10ml).
Se adicionó DMF (10ml) y la mezcla se calentó a 80°C por 5min, luego se
agregó una solución del producto del paso (I) (0.8g) en DMF (5ml). La
mezcla se calentó a 80°C por 10min, se vertió en agua (100ml), se acidificó
10 con ácido cítrico y se extrajo con etilacetato. Los orgánicos fueron
evaporados a presión reducida y el residuo fue purificado mediante
cromatografía sobre sílica eluyendo con dietiléter, Rendimiento 0.58 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.50 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.45 (t, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s,
15 3H).

MS:APCI (+ve) 307/9

**(III) Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-
pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético**

20 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 44,
Rendimiento 0.05 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.34 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.38
25 (s, 2H), 4.05 (t, 2H), 3.40 (t, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

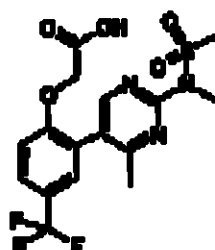
MS:APCI (+ve) 447

Ejemplo 136-137

30 Los siguientes compuestos fueron sintetizados en un método análogo al
ejemplo 135.

Ejemplo 136

Ácido [2-[4-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

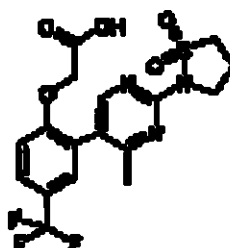


^1H NMR CDCl_3 : δ 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

MS:APCI (-ve) 418

Ejemplo 137

Ácido [2-[2-(1,1-Dioxido-2-isoctiazolidinil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio

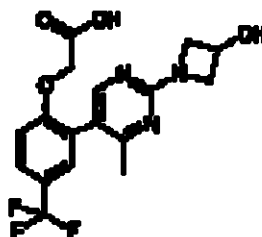


^1H NMR CDCl_3 : δ 8.37 (s, 1H), 7.60 (dd 1H), 7.36 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.51 (cuadrado, 2H), 2.39 (s, 3H).

MS:APCI (+ve) 432.

Ejemplo 138

Ácido [2-[2-(3-hidroxil-1-azetidini)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) 1-(5-bromo-4-metil-2-pirimidinil)-3-azetidinol

Una mezcla del producto del ejemplo 135 paso (i) (0.75g), clorhidrato de azetidín-3-ol (0.66g) y trietilamina (0.9ml) en etanol (10ml) se agitó a TA por 2h. El solvente fue removido a presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 60% de dietiléter/hexano como eluyente, Rendimiento 0.7 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.22 (s, 1H), 4.78 - 4.72 (m, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 3.99 - 3.93 (m, 2H), 2.45 (s, 3H)

(ii) Ácido [2-[2-(3-hidroxí-1-azetidín)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

El compuesto del título se preparó en un método análogo al ejemplo 44, Rendimiento 0.04 g.

¹H NMR CD₃OD: δ 8.09 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

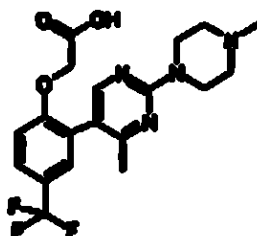
MS:APCI (+ve) 384

Ejemplo 139-141

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en un método análogo al ejemplo 138.

Ejemplo 139

Ácido [2-[4-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

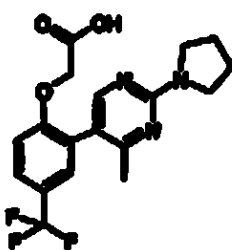


^1H NMR CDCl_3 : δ 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.3-3.8 (br s, 4H), 3-2.6 (br s, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

MS:APCI (+ve) 411

Ejemplo 140

Ácido [2-[4-metil-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

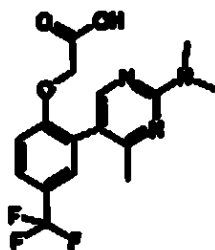


^1H NMR CD_3OD : δ 7.95 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 (t, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 4H).

MS:APCI (+ve) 362

Ejemplo 141

Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-6-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

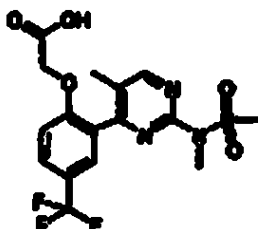


^1H NMR CD_3OD : δ 8.05 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.20 (s, 6H).

MS:APCI (+ve) 356

Ejemplo 142

Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) *N*-(4-cloro-5-metil-2-pirimidinil)-*N*-metil-metanosulfonamida

Una mezcla de *N*-metilsulfonamida (3.35g), 2,4-dicloro-5-metil pirimidina (5g) y carbonato de potasio (4.3g) en DMF (50ml) se calentó a 80°C por 4h. La reacción fue neutralizada con agua (200ml) y se extrajo con etilacetato. Los orgánicos fueron secados, evaporados a presión reducida y el residuo triturado con éter. El sólido fue filtrado (isómero -4) y el filtrado fue evaporado a presión reducida, y sometido a RPHPLC para obtener el isómero -2, Rendimiento 0.37 g.

¹H NMR CDCl₃: δ 8.36 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.29 (d, 3H).

(ii) **Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético**

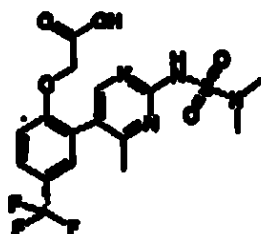
El compuesto del título se preparó en un método análogo al ejemplo 44, Rendimiento 0.04 g.

¹H NMR CD₃OD: δ 8.50 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

MS:APCI (+ve) 420

Ejemplo 143

Ácido [2-[2-[[[(dimetilamino)sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) *N*-(5-bromo-4-metil-2-pirimidinil)-*N,N*-dimetil-sulfamida

Una mezcla de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (0.75g) y cloruro de dimetilsulfonilo (0.43ml) en piridina (20ml) se calentó a 80°C por 17h. El solvente fue removido a presión reducida y el residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con dietiléter, luego etilacetato. El residuo fue entonces purificado mediante RPHPLC, Rendimiento 0.12 g.

MS:APCI (-ve) 295/6

(ii) Ácido [2-[2-[[dimetilamino)sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

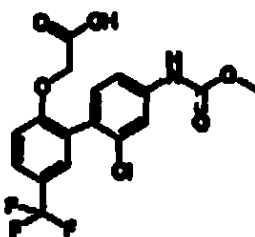
El compuesto del título se preparó en un método análogo al ejemplo 44, Rendimiento 0.01 g.

¹H NMR CD₃OD: δ 8.27 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.32 (s, 3H).

MS:APCI (+ve) 435.

Ejemplo 144

Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxicarbonil)amino]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



i) 2-cloro-2'-(fenilmetoxi)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

El producto del ejemplo 32 paso (ii) (0.5g) y 4-bromo-3-cloroanilina (0.38g) se disolvieron en tolueno (4ml). Se agregaron etanol (1ml), carbonato de

sodio 2M acuoso (1ml) y $\text{Pd}(\text{PF}_6)_2$ (0.115g) secuencialmente, y la mezcla se calentó a reflujo por 4h. La reacción fue enfriada, evaporada, disuelta en EtOAc, lavada con agua y salmuera, secada (MgSO_4) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de EtOAc/hexano. Rendimiento 0.23 g.

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.67 (ddd, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 6H), 7.01 (d, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.55 (dd, 1H), 5.47 (s, 2H) 5.18 (s, 2H)

10 II) 4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-cl

Pt/C al 5% (0.088g) se agregó a una solución del producto del paso (i) en etanol (20ml), y se hidrogenó a TA y 1 bar (1×10^5 Pa) por 18h. Se agregó PVC (0.1g) extra, y se hidrogenó por un adicional de 3h a 2 bar (2×10^5 Pa).
15 El catalizador fue removido mediante filtración y el filtrado fue evaporado para dejar un residuo sólido. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 50% de EtOAc/hexano. Rendimiento 0.083 g.

20 ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 10.2 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 5.44 (s, 2H)

III) Ácido [[4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-
25 il]ox]acético, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.07 g. Usado en el paso (iv) sin caracterización.

30 iv) Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxycarbonil)amino]-5-(trifluorometil)-[1,1'-
bifenil]-2-il]ox]acético, 1,1-dimetiletil éster

El producto del paso (iii) (0.07g) se disolvió en DCM (5ml), se agregó trietilamina (0.024ml), seguido por cloroformato de metilo (0.013ml), y se
35 agitó por 20h. Se agregó trietilamina (0.024ml) y cloroformato de metilo (0.013ml) adicionales, tres veces para lograr reacción completa. El solvente

13
103

fue removido mediante evaporación para dar el producto crudo que fue llevado al paso (v) sin caracterización.

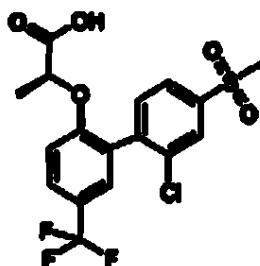
v) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(metoxycarbonil)amino]-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]acético

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (III) usando el producto del paso (iv).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.94 (s, 1H), 7.69 (dd, 2H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.7 (s, 3H)
MS:APCI (-ve) 402

Ejemplo 145

Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-(2S)-propanóico



i) 2-cloro-1-yodo-4-(metililo)benceno

Se agregó metatolato de sodio (5g) a una solución de 4-fluoro-2-cloro-yodobenceno (18.3g) y se agitó por 20h. La mezcla fue vertida en agua, extraída with éter, lavada con salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. Rendimiento 18.5 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.81 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H)

ii) 2-Cloro-1-yodo-4-(metilsulfonil)benceno

Se agregó Mcpba (8.6g) por porciones a una solución agitada del producto del paso (i) (5g) en DCM (100ml). Después de 1h, la reacción fue diluida

14 16A

con DCM (200ml), lavada con bicarbonato de sodio acuoso saturado, secada (MgSO₄) y evaporada a presión reducida. Rendimiento 3.2 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.26 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 3.32 (s, 3H)

5

iii) 2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-
il[oxil]metil]benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 144
10 paso (i) usando el producto del paso (ii), y el producto del ejemplo 32 paso
(ii). Rendimiento 2.2 g

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.11 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.72 (d, 1H),
7.61 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 5.26 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)

15

iv) 2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-cl

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 144
paso (ii) usando el producto del paso (iii). Rendimiento 0.95 g

20

¹H NMR DMSO-d₆: δ 10.72 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.63-7.66 (m,
2H), 7.49 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.35 (s, 3H)

MS:APCI (-ve) 349

25

v) ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-
il[oxil]-(2S)-propenóico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 32
paso (v) usando el producto del paso (iv) y ter-butil R-lactato. Rendimiento
30 0.25 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.11 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.73 (d, 1H),
7.62 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 5.0 (bra, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.36-1.39 (m, 12H)

35

vi) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-
il]oxil]-(2S)-propanóico

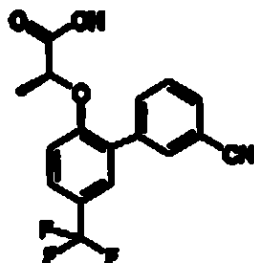
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso
(iii) usando el producto del paso (v). Rendimiento 0.12 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.09 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H),
7.58 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.87 (q, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 421

10

Ejemplo 146

Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-(2S)-propanóico



i) 4,4,5,5-tetrametil-2-[2-(fenilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-
dioxaborolano

Se agregó pinacol (1.82g) a una solución del producto del ejemplo 32 paso
(ii) (4.54g) en éter (40ml), y se agitó a TA por 20h. La reacción se diluyó con
éter (100ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó.
Rendimiento 5.7 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.82 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.4 (t, 2H), 7.32
(d, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.24 (s, 2H), 1.32 (s, 12H)

20

ii) 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)fenol

Se agregó Pd/C al 10% (0.5g) a una solución del producto del paso (i) en
EtOAc (80ml) y se hidrogenó a TA y 1 bar (1x10⁵ Pa) por 1h, y por un
adicional de 3h a 3 bar (3x10⁵ Pa). El catalizador fue removido mediante
filtration y el filtrado fue evaporado para dejar un producto sólido.
Rendimiento 4.2 g.

176
166

¹H NMR DMSO-d₆: δ 9.99 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 1.3 (d, 12H)

iii) Ácido 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico, 1,1-dimetil éter

El compuesto del sustituto se preparó mediante el método del ejemplo 32 paso (v) usando el producto del paso (ii) y ter-butil R-lactato. Rendimiento 4.0 g. El material crudo fue llevado al paso (iv).

iv) Ácido 2-[2-borono-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico

Se agregó TFA (10ml) a una solución del producto del paso (iii) (4.0g) en DCM (100ml) y se agitó por 30min. El TFA fue evaporado y el residuo fue disuelto en una mezcla de ácido clorhídrico 1M (30ml) y acetonitrilo (30ml). Después de 1h, la mezcla fue evaporada hasta sequedad, disuelta en hidróxido de sodio 1M, lavada con éter y ajustada a pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. El acuoso fue entonces extraído con éter, lavado con salmuera, secado (MgSO₄) y evaporado. Rendimiento 2.0 g. El material crudo se llevó al paso (v).

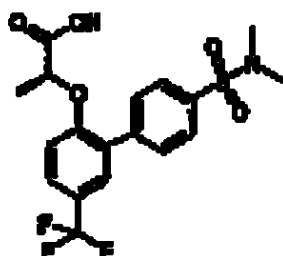
v) Ácido 2-[[3'-cloro-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-(2S)-propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del paso (iv) y 3-bromobenzonitrilo.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.13 (t, 1H), 8.01 (td, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.71-7.78 (m, 2H), 7.66 (dt, 1H), 7.17-7.2 (m, 1H), 5.11 (q, 1H), 1.47 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 334

Ejemplo 147

Ácido 2-[4'-[(dimetilamino)sulfoni]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi-(2S)-propanoico



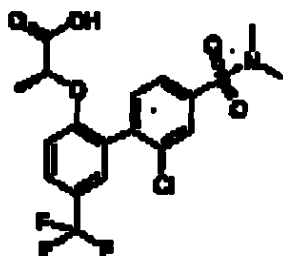
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del ejemplo 145 paso (iv), y 4-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.95 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 5.14 (q, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.51 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 416

Ejemplo 148

Ácido 2-[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi-(2S)-propanoico



i) 3-cloro-4-yodobencenosulfonamida

Se agregó una solución de nitrato de sodio (3.27g) en agua, por gotas, durante 1h, a una solución agitada de 3-cloro-4-yodoanilina (10.0g) en una mezcla de THF (120ml), y ácido clorhídrico concentrado (50ml) de -5 a -1°C. Luego se adicionó cloruro de magnesio (8.39g) y la mezcla resultante se viró en una solución agitada de ácido acético (50ml) saturado con dióxido de azufre y, que contiene cloruro cuproso (2.14g). Después del calentamiento a 34°C por 30min, la mezcla fue vertida en salmuera, extraída con EtOAc, lavada con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo se disolvió en THF (100ml), se agregaron

0.880 de amoníaco (100ml) y se agitó por 2h. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó. El residuo se trató con isohexano/éter (4:1) y se filtró para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 5.67 g.

9

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.18 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (dd, 1H)

II) 3-cloro-4-yodo-N,N-dimetilbencenosulfonamida

10 Se agregó hidruro de sodio (0.33g) a una solución del producto del paso (I) (1.2g) en DMF (25ml) y se agitó por 20min. Se añadió yoduro de metilo (0.5ml) por gotas y luego se agitó por un adicional de 1h. La mezcla de reacción fue neutralizada con agua, extraída con EtOAc, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo fue tratada con éter para dar el compuesto del
13 subtítulo como un sólido blanco. Rendimiento 0.45 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.05 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 2.76 (s, 6H)

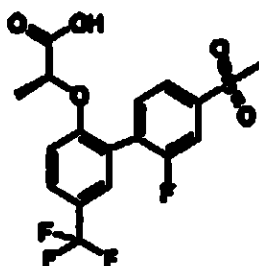
20 III) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-ilo]oxo]-(2S)-propanóico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (I) usando el producto del paso (II), y el producto del ejemplo 146 paso (IV).

23 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.86 (t, 1H), 7.75-7.79 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.88 (q, 1H), 2.7 (s, 6H), 1.35 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 450

Ejemplo 149

26 Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-ilo]oxo]-(2S)-propanóico



g) ácido trifluorometanosulfónico, 2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil éster

Se disolvió 2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenol (1.44g) in DCM (20ml), se agregó trietilamina (1.17ml), seguido de anhídrido trifluorometanosulfónico (1.57ml) y se agitó por 1h. La solución se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y evaporó para dar el compuesto del subtítulo.

¹H NMR CDCl₃: δ 7.83-7.92 (m, 2H), 7.66-7.61 (m, 1H), 3.11 (s, 3H)

h) Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

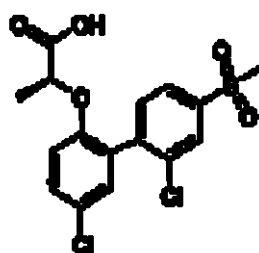
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del paso (i), y el producto del ejemplo 145 paso (iv).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.79-7.9 (m, 3H), 7.74 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 4.67 (q, 1H), 3.31 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 405

Ejemplo 150

Ácido 2-[[2',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico



i) [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]metil]benceno

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del ejemplo 15 paso (ii), y el producto del ejemplo 145 paso (ii). Rendimiento 1.08 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.09 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.22-7.34 (m, 7H), 5.14 (s, 2H), 3.35 (s, 3H)