



P.T.C.

Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-100592.

54. TÍTULO

Ácidos fenoxiacéticos sustituidos como
Compuestos farmacéuticos útiles para tratamiento de
desórdenes Respiratorios, las composiciones farmacéuticas
que los contienen, y los procesos para su preparación.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

C07C 317/22

71. SOLICITANTE

Astiazereca AB

DOMICILIO

SODERTÄLJE. SUECIA.

74. APODERADO

Alicia. Urooku Kicauke T.P 53.215

22. BOGOTÁ, D. C.,

4- octubre- 2005-

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Registro de Patentes
 Fecha (MES) 28-04-04 11:51:42
 (NÚMERO) 611 PCT-POL/AT 379 1936 1301 411 PRESENTE
 Representante: ALICIA LLOREDA CAMACHO

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: **S-151 85 Södertälje, Suecia**

Nacionalidad o Domicilio: **Södertälje, Suecia**

Lugar de Constitución: **Suecia**

Teléfono: **3264270** Fax: **6069701**

E-mail: **jlcco@lloredacamacho.com**

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: **Calle 72 No 8-83 Piso 5°
Bogotá- Colombia**

Teléfono: **3264270** Fax: **6069701**

E-mail: **jlcco@lloredacamacho.com**

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual: _____

Número: **39 690 713** **TP53.215**

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: **BONNERT, Roger BROUGH Stephen, DAVIES, Andrew LUKER, Timothy, MCINALLY, Thomas MILLICHP, Ian, PAIRAUDEAU, Garry, PATEL, Anil, RASUL, Rukhsana y THOM, Stephen**

Dirección: **AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH**

Nacionalidad o Domicilio: **Inglaterra**

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No: **PCT/SE2004/000535**

Fecha: **06/04/04**

Publicación Internacional No: **WO2004/089885 A1**

Fecha: **21/10/04**

6

Título (54) **Ácidos Fenoxiacéticos Sustituídos Como Compuestos Farmacéuticos Útiles Para El Tratamiento De Desórdenes Respiratorios, Las Composiciones Farmacéuticas Que Los Contienen Y Los Procesos Para Su Preparación.**

7

Clasificación Internacional (51) **C07C 317/22**

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen:

SE

(32) Fecha:

07-04-03

(31) Número de Solicitud:

0301010-5

9

Comprobante de Pago No. **05-73,378**

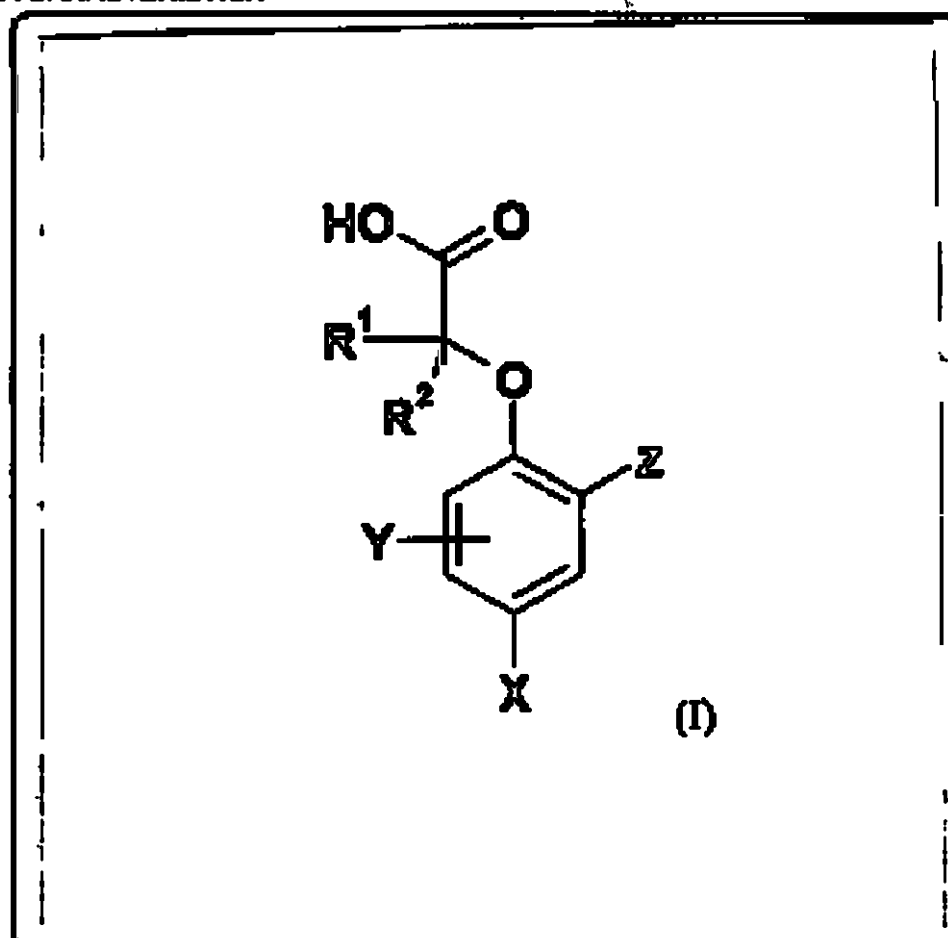
Fecha. **Septiembre 22 de 2005**

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☒ Arte Final 12X12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12

So lo to la concesión de la patente,

NOMBRE: A. CIA. L. ORFEDA RICAURTE

FIRMA: *[Handwritten Signature]*

C. G. 39 680,713 Utaquen

T.P. 63,215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NCF 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CATA OS - 73 378
FECHA SEPTIEMBRE 22 DE 2005

Industria: 85100592 82000000 Folios: 001
Fecha: 2005-09-24 16:25:42
Vencido: 911 PCI-999999 379 FOLIO 411 PRESENTA
Dependencia: 0000 DIVISION DE RECURSOS HUMANOS

0001 CONSERVACION 00001

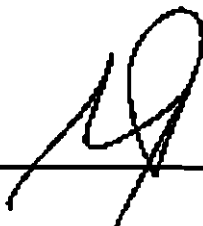
DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Gr. PAGO
LLCZEA Y CIA S. A	CONSERVACION	BANCO POPULAR	050-00110-4	39307494	22/09/2005	2,750,000.00

0001 C M H C E F T O 00012

CANT	RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5005-01-01 SOLICITUDES	1 TRANSITES DE SOL DE PATENTE DE SA	443,000.00
		TOTAL	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE:



RECIBO DE CATA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXO

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


ALICIA LLOREDADA RICAURTE

TF No 53 215

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una
sociedad organizada y existente de
conformidad con las leyes de Suecia,

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation
organized and existing under the laws of
Sweden,

con domicilio en

domiciled at

SE-15185 Sodertälje, Suecia,

SE-15185 Sodertälje
Sweden

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

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

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

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

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

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

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SINON RICHARD REEVES
Duly authorised Signatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

(ss

(ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Sr. Richard Reeves a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
éste es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domiciliada en la
ciudad de Västra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertälje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante está autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
ustampado por él al pie de tal poder, un nombre y un
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Stockholm
con fecha Dec. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
verse son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

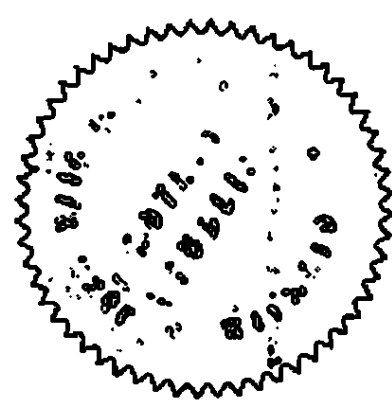
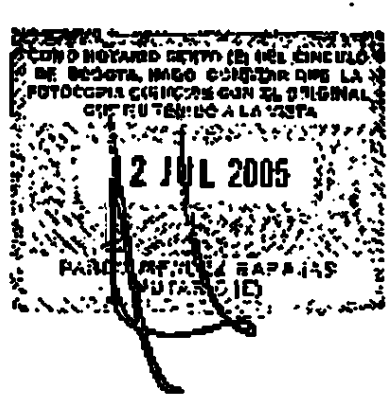
Notary Public (Notario Público).

On this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorized signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Västra Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertälje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



(League Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1 Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

2. Has been signed by John David Kassarjian
in due legal form

7. Acting in the capacity of Deputy Public
agissant en qualité de

4. Dépose le scellé sous le The Said Notary Public
et revêt du sceau de son

ငါ့အဖေကလည်း အသက် ၄၀ နီးပါး ဖြစ်နေပြီ။

၃. လာဇာနစ် ဇာလိနာဒ်

6. **ကံ့ခိုင်း** ဝဲ အဆုတ်အဆုတ်

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

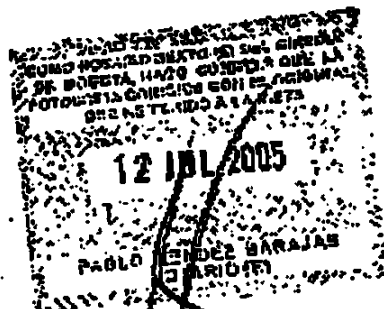
5. **Identifier No** **G479981**

၁. **အိမ်ထောင်ရေး**
အိမ်ထောင်ရေး

10. Signature: P. M. Fitzgerald

[illegible]

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be preceded by the consular version of the mission representing that country. An apostille is legalisation relating only and limits that the signature, seal or stamp of the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

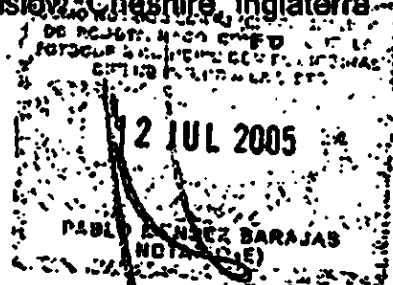
Certificación Notarial

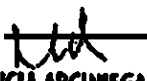
Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra




MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINISTERIO DE JUSTICIA

APOSTILLA

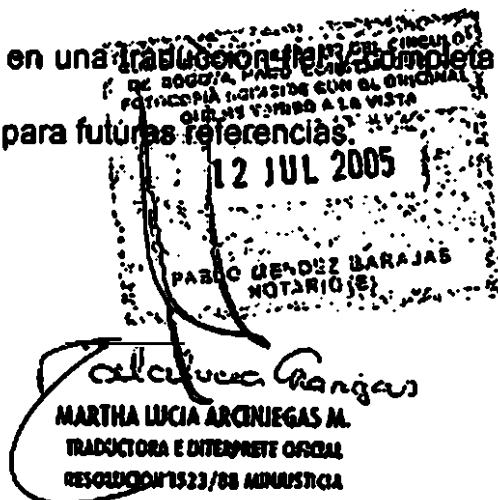
(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por John Haig Erkserdjian
3. actuando como Notario Público
4. y lleva el sello/estampilla del Mencionado Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981
9. Timbre/Sello
10. Firma
- Aparece el Sello de la Oficina E.M. Fitzgerald
- de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Handwritten signature and stamp at the top of the page.

Handwritten signature: *Yoshua Benayahu*

72 JUL 28 1965
PAULO BENDEZ SANCHEZ
NOTARIO (C)



FORMATO DE DIGITALIZACION RELACION DE ANEXOS



**Royal
Technologies S.A.**

Expediente No		05 100-92	No de Folia
Item		No de Unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS		

Observaciones:

nes: Debre can art
find

JOSE LLORED A CAMACHO & CO
ABOGADOS

CALLE 72, No 5 83 - 5º PISO
APARTADO AEREO 12304
TELEFAX 606 9701 - 606 9702 - 606 9703 - 606 9704
BOGOT A - COLOMBIA S A

ASTRAZENECA AP
SOLICITUD DE PATENTE
PCM SE2004/000355
ARTE FINAL (1)

Exhibido y
firmado
31/10/11

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000535

A. CLASIFICACION DE MATERIA

IPC 7: C07C 317/22, C07C 317/26, C07C 59/48, C07D 215/18, C07D 239/24,
C07D 213/71, A61K 31/70, A61K 31/192

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS DESECHADOS

Documentación, oficina buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC 7: C07C, C07D

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyen en los campos buscados

SE, DK, FI, NO clasificaciones anteriores

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los términos relevantes	Relevancia a la reivindicación No.
A	WO 01 60807 A1 (MERCK & CO. INC.), 23 de agosto de 2001 (23.08.2001)	I-II
A	GB 1 56834 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 19 de junio de 1974 (19.06.1974)	I-II
A	EP 1 170 594 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 9 de enero de 2002 (09.01.2002)	I-II

☐ En el resumen C se enumeraron más documentos.

☒ En el anexo se enumeraron miembros de la familia de patentes.

" Categorías especiales de documentos citados:

A' documento que define el estado general de la técnica al cual no se otorga una relevancia particular

T' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

T' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cite para establecer la fecha de publicación de otra citación u otro rasgo esencial (según se especifica)

V' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros rasgos

J' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para enseñar el principio o teoría que sustenta la invención

X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación óbvia para una persona experta en la técnica

Z' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la transacción oral de la búsqueda internacional

12 de julio de 2004

Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional

14-07-2004

Nombre y dirección del correo de ISA

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Funcionaria autorizada

Göran Karlsson EÖ
Teléfono No. +46 8 782 25 00

Forma PCT/ISA/210 (segunda hoja) (Enero 2004)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000535

Casilla I Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 1 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 10-11

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

ver siguiente hoja

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla II Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

- ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

- ☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000535

La reivindicaciones 10-11 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/ un método de diagnóstico practicado en el cuerpo humano o animal/ Regla 39.1 (iv). Sin embargo ha sido ejecutada una búsqueda para esta reivindicación. La búsqueda se ha basado en los efectos alegados del compuesto/composición.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2004/000535

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
NO 0160807 A1 23/08/2001	AU 3821401 A 27/08/2001	CA 2400021 A 23/08/2001	EP 1259494 A 27/11/2002
	JP 2003523936 T 05/08/2003	US 6569879 B 27/05/2003	US 2002173663 A 21/11/2002
GB 1356834 A 19/06/1974	AR 198064 A 31/05/1974	AR 203626 A 30/09/1975	AR 203627 A 30/09/1975
	AT 100174 A 15/06/1975	AT 100274 A 15/06/1975	AT 320633 B 25/02/1975
	AT 328431 B 25/03/1976	AT 328432 B 25/03/1976	AU 464145 B 14/08/1975
	AU 4738172 A 11/04/1974	BE 790679 A 27/04/1973	CA 983932 A 17/02/1976
	CH 577499 A 15/07/1976	CS 178120 B 31/08/1977	CS 178144 B 31/08/1977
	DD 105611 A 05/05/1974	DE 2253927 A 10/05/1973	EG 11358 A 28/02/1977
	ES 408226 A 01/02/1976	ES 437311 A 01/04/1977	FR 2158464 A,B 15/06/1973
	HU 169711 B 28/02/1977	IE 37998 B,L 07/12/1977	IL 40521 A 25/06/1975
	JP 48056667 A 09/08/1973	NL 7214807 A 07/05/1973	PH 10303 A 10/11/1976
	SE 384856 B,C 24/05/1976	SU 527135 A 30/08/1976	SU 577980 A 25/10/1977
	US 3884919 A 20/05/1975	US 4012513 A 15/03/1977	ZA 7207007 A 27/06/1973
	AT 100374 A 15/06/1975	AT 328433 B 25/03/1976	
EP 1170594 A2 09/01/2002	IL 144101 D 00/00/0000	JP 2002098703 A 05/04/2002	JP 2004004109 A 08/01/2004
	US 2002022218 A 21/02/2002		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2004/000595

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07C 317/22, C07C 317/28, C07C 59/48, C07D 215/18, C07D 239/24,
C07D 213/71, A61K 31/10, A61K 31/192

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

B. FIELDS OF SEARCHED

Main search classification searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07C, C07D

Documents searched other than main search classification to the extent that such documents are included in the fields searched

SE, DK, FI, NO classes as above

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 0160807 A1 (MERCK & CO. INC.), 23 August 2001 (23.08.2001)	1-11
A	GB 1356834 A (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED), 19 June 1974 (19.06.1974)	1-11
A	EP 1170594 A2 (PFIZER PRODUCTS INC.), 9 January 2002 (09.01.2002)	1-11

☐ Further documents are listed in the continuation of lex C.

☒ See patent family annex.

Special categories of documents

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

T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, each contribution being obvious to a person skilled in the art

Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 July 2004

Date of mailing of the international search report

14-07-2004

Name and mailing address of ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 03 86

Authorized officer

Göran Karlsson/EO
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (current edn) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000535

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 10-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see next sheet
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2004/000535

Claims 10-11 relate to methods of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy/ diagnostic methods practised on the human or animal body/Rule 39.1.(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims. The search has been based on the alleged effects of the compounds/compositions.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

30/04/2004

International application No.

PCT/SE 2004/000535

WO	0160807	A1	23/08/2001	AU	3821401	A	27/08/2001
				CA	2400021	A	23/08/2001
				EP	1259494	A	27/11/2002
				JP	2003523336	T	05/08/2003
				US	6569879	B	27/03/2003
				US	2002173663	A	21/11/2002
GB	1356834	A	19/06/1974	AR	198064	A	31/05/1974
				AR	203626	A	30/09/1975
				AR	203627	A	30/09/1975
				AT	100174	A	15/06/1975
				AT	100274	A	15/06/1975
				AT	320633	B	25/02/1975
				AT	328431	B	25/03/1976
				AT	328432	B	25/03/1976
				AU	464145	B	14/08/1975
				AU	4738172	A	11/04/1974
				BE	790679	A	27/04/1973
				CA	983932	A	17/02/1976
				CH	577499	A	15/07/1976
				CS	178120	B	31/08/1977
				CS	178144	B	31/08/1977
				DD	105611	A	05/05/1974
				DE	2253927	A	10/05/1973
				EG	11358	A	28/02/1977
				ES	408226	A	01/02/1976
				ES	437311	A	01/04/1977
				FR	2158464	A,B	15/06/1973
				HU	169711	B	28/02/1977
				IE	37998	B,L	07/12/1977
				IL	40521	A	25/06/1975
				JP	48056667	A	09/08/1973
				NL	7214807	A	07/05/1973
				PH	10303	A	10/11/1976
				SE	384856	B,C	24/05/1976
				SU	527135	A	30/08/1976
				SU	577980	A	25/10/1977
				US	3884919	A	20/05/1975
				US	4012513	A	15/03/1977
				ZA	7207007	A	27/06/1973
				AT	100374	A	15/06/1975
				AT	328433	B	25/03/1976
EP	1170594	A2	09/01/2002	IL	144101	D	00/00/0000
				JP	2002098782	A	05/04/2002
				JP	2004004189	A	08/01/2004
				US	2002022218	A	21/02/2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

21 de octubre de 2004 (21.10.2004)

(10) Número de Publicación Internacional

PCT

WO 2004/089885 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes: C07C 317/22,
317/28, 59/48, C07D 215/18, 239/24, 213/71, A61k
31/10, 31/192

[GB/GB]: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). RASIN, Roldsson [GB/GB]: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). THOM, Stephen [GB/GB]: AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB).

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2004/000535

(74) Agentes: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje (SE).

(22) Fecha de Registro Internacional: 6 de Abril de 2004 (06.04.2004)

(25) Idioma de registro:

inglés

(26) Idioma de Publicación:

inglés

(81) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección nacional disponible): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BH, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM, GN, GU, HK, HN, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(30) Información de Prioridad:

0301010-5 7 de Abril de 2003

(07.04.2003)

SE

(84) Estados Designados (a menos que se indique de otra manera para toda clase de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SI, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): ASTRAZENTCA AB [SE/SE]; Södertälje, 151 85 (SE)

(72) Inventores:

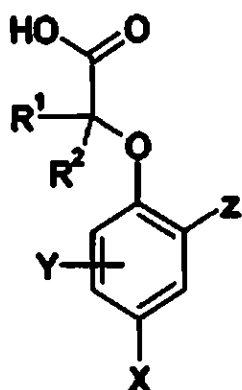
(73) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): BONNERT, Roger [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). BROUGH, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). DAVIES, Andrew [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). LUKER, Timothy [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). MCNALLY, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). MILLICHIIP, Ian [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). FAIRAUDEAU, Garry [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE 11 5RH (GB). PATEL, Anil

Publicados:

- con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase a "Las Nuevas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "COMPUESTOS NOVEDOSOS"



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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



18

(43) International Publication Date
21 October 2004 (21.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/089885 A1

(51) International Patent Classification: C07C 317/22,
317/21, 59/48, C07D 215/18, 239/24, 313/71, A61K
31/10, 31/192

(21) International Application Number:
PCT/SE2004/000535

(22) International Filing Date: 6 April 2004 (06.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0301010-5 7 April 2003 (07.04.2003) SE

(71) Applicant (for all designated States except US): AS-
TRAZENECA AB [SE/SE]; Södertälje, 151 85 (SE).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): RONNERT, Roger
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
BROUGH, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicester-
shire LE11 5RH (GB). DAVIES, Andrew [GB/GB];
AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB). LUKER,
Timothy [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB). MCINALLY, Thomas [GB/GB]; AstraZeneca
R & D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough,
Leicestershire LE11 5RH (GB). MULLICHIP, Ian
[GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell
Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH (GB).
PAIRAUDFAU, Garry [GB/GB]; AstraZeneca R &
D Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Le-
icestershire LE11 5RH (GB). PATEL, Anil [GB/GB];

AstraZeneca R & D Charnwood, Bakewell Road, Lough-
borough, Leicestershire LE11 5RH (GB). NASUL,
Rukhman [GB/GB]; AstraZeneca R & D Charnwood,
Bakewell Road, Loughborough, Leicestershire LE11 5RH
(GB). THOM, Stephen [GB/GB]; AstraZeneca R & D
Charnwood, Bakewell Road, Loughborough, Leicester-
shire LE11 5RH (GB).

(74) Agent: GLOBAL INTELLECTUAL PROPERTY; As-
traZeneca AB, S- 151 85 Södertälje (SE).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SI, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LI, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TH), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

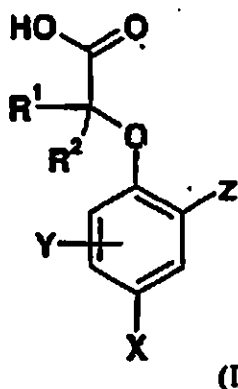
Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NOVEL COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention relates to substituted phenoxyacetic acids (I) as useful pharmaceuti-
cal compounds for treating respiratory disorders, pharmaceutical compositions containing them, and
processes for their preparation.

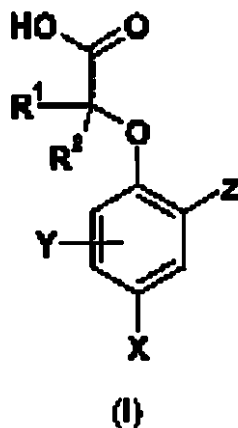


WO 2004/089885 A1

**CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE
ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE
INTERNACIONAL JUNTO CON SU
TRADUCCION**

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



en la cual:

10 X es halógeno, ciano, nitro, $S(O)_nR^6$ o alquilo C_{1-4} , que está sustituido por uno o más átomos de halógeno;

15 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^6 , $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$, en donde n es 0, 1 o 2;

20 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 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, COR^9 , CO_2R^9 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^9CO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^9CONR^4R^5$, $NR^9SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados

25

30

independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^5 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (en donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$.

R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , NR^6R^7 , OR^5 , $S(O)_nR^6$ (en donde n es 0, 1 o 2);

10 o

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR^5 y a su vez opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C_1-C_3 o halógeno;

15

R^3 representa cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^5 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (en donde n = 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

20

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

25

o

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual está 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 = 0, 1 o 2), NR^5 , y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-3} ;

30

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

35

R^b es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-COalquiloC_{1-4}$, $CO_2alquiloC_{1-4}$ o $CONR^6alquiloC_{1-4}$;

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

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

15

o

R^{10} y R^{11} 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 $n = 0, 1$ o 2), NR^6 , y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-3} .

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es halógeno, ciano, nitro, $S(O)_nR^6$ o alquilo C_{1-4} , que está sustituido por uno o más átomos de halógeno;

25

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es trifluorometilo, nitro, ciano o halógeno.

30

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual Y es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} .

35

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 e el cual Z es fenilo, piridinilo, pirimidilo, naftilo, quinolilo, benzo[b]tienilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definieron en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual Z es fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definieron en la reivindicación 1.

3

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual, ambos R^1 y R^2 son hidrógeno o uno es hidrógeno y el otro es metilo o etilo, o ambos son metilo.

10 8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de:

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

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

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

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

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

Ácido (4-cloro-2-quinolin-8-ilfenoxi)acético,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Ácido [[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético.
 5 Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-propanóico
 Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-
 propanóico
 Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2R)-
 10 propanóico,
 Ácido 2-[[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-propanóico.
 Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-
 propanóico
 Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-2-metil-
 15 propanóico,
 Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-
 butanóico,
 Ácido [4-cloro-2-[2-[(metilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-
 acético
 20 Ácido [4-cloro-2-[2-[(etilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético
 Ácido [2-[2-[acetil(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]-4-clorofenoxi]-acético
 Ácido [[4'-(etilsulfonil)-5-fluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-(etilsulfonil)-4,5-difluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-(etilsulfonil)-3,5-difluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 25 Ácido [2-(2-amino-5-metil-3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
 Ácido [[4'-amino-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2'-cloro-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [2-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
 30 Ácido [[2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2',5-bis(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5'-fluoro-2'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5'-ciano-2'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 35 Ácido [[2',5'-dimetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2'-fluoro-6'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético

- Ácido [[4'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[[[(etilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-metil-4'-[[[(metilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 5 Ácido [[4'-[[[(ciclopropilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-metil-4'-[[[(propilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético,
- 10 Ácido [[2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(aminocarbonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 15 Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-ciano-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-2'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',5'-difluoro-4'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 20 Ácido [[2'-fluoro-4'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-metoxi-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-benzo[*b*]tien-3-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 25 Ácido [2-(2-benzofuranil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 30 Ácido [[4'-etil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1':4',1''-terfenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',3'-dicloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 35 Ácido [2-(6-metoxi-2-naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-(etililo)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-acetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético

- Ácido [2-(2-cloro-5-metil-4-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
 Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
 Ácido [2-(8-quinolinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
 Ácido [[3'-ciano-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
 5 Ácido [2-[4-metil-6-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
 Ácido [[2'-metil-5'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
 Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 3-metil éster
 10 Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, 2-metil éster
 Ácido [[5-(trifluorometil)][1,1':4',1''-terfenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[3'-fluoro-2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2'-nitro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
 15 Ácido [[2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[3'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5-(trifluorometil)][1,1':3',1''-terfenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, 4-metil éster
 20 Ácido [[4'-nitro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5-(trifluorometil)-3'-[(trifluorometil)tio][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[5-(trifluorometil)-4'-[(trifluorometil)tio][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 25 Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[3'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
 Ácido [[2'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 30 Ácido [[3'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[3'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[3'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 35 Ácido [2-(2-amino-4-metil-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
 Ácido [[4'-ciano-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
 Ácido [[4',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

- Ácido [2-(2-Naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-(1-pirrolidinilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[[[fenilmetil]amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
5 acético
- Ácido [[4'-[[[2,2,2-trifluoroetil]amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[[[5-metil-2-tiazolil]amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(fenilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(dietilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
acético
- Ácido [[4'-(aminosulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(metilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio
- Ácido [2-[2-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-
acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-[[[dimetilamino]sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxicarbonil)amino]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-
propanóico

- Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[2',5-dicloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [(5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-(1-azetidínilsulfonil)-5-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[5-cloro-2'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico,
- Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-ciano[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[5-ciano-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica
- Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica
- Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico,
- Ácido [[4'-(etilsulfonil)-6-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido [[4'-(metilsulfonil)-2',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido 2-[4-cloro-2-[4-metil-6-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]fenoxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [(5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-acético
- y sales farmacéuticamente aceptables de este.

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

- 5 10. Un método para el tratamiento de una enfermedad mediada por la prostaglandina D2, que comprende la administración a un paciente, de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, como se definió en las reivindicaciones 1 a 8.

10

11. Un método para el tratamiento de una enfermedad respiratoria, tal como asma y rinitis, en un paciente que sufre, o en riesgo dicha enfermedad, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente

15

aceptable o solvato de este, como se definió en las reivindicaciones 1 a 8.

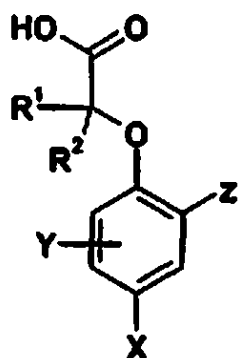
20

25

30

CLAIMS

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

in which:

10 X is halogen, cyano, nitro, $S(O)_nR^6$ or C_{1-6} alkyl which is substituted by one or more halogen atoms;

Y is selected from hydrogen, halogen, CN, nitro, SO_2R^3 , OR^4 , SR^4 , SOR^3 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3 , C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl,
 15 C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl, the latter four groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, OR^6 and NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ where n is 0, 1 or 2;

Z is aryl or a ring A, where A is a six membered heterocyclic aromatic ring containing one or more nitrogen atoms or may be a 6,6 or 6,5 fused bicycle containing one or more O, N, S atoms, the aryl or A rings all being optionally substituted by one or more substituents independently selected from from hydrogen, halogen, CN, OH, SH, nitro, COR^9 , CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^6CONR^4R^5$, $NR^6SO_2NR^4R^5$, aryl, heteroaryl,
 25 C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl or C_{1-6} alkyl, the latter four groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen, C_3-C_7 cycloalkyl, OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (where n is 0, 1 or 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ and $NR^6SO_2R^7$.

30 R^1 and R^2 independently represent a hydrogen atom, halogen, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, C_3-C_7 cycloalkyl or a C_{1-6} alkyl group, the latter four groups being optionally substituted by one or more substituents independently selected from halogen,

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^8 , and itself optionally substituted by halogen or 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;
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.
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.
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.
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
 - {[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
 - {[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 therapeutically effective amount of a compound of formula (I), or a pharmaceutically
10 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 a 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~~ Final of 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

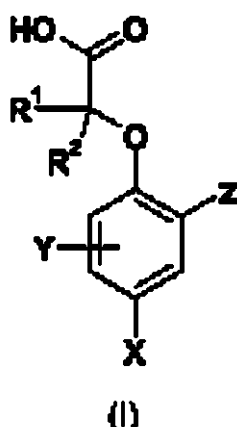
51

**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 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 grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquiloC₃-C₇, OR⁸, NR⁸R⁷, S(O)_nR⁸ (en donde n es 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷.

10

R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, 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);

20

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 alquiloC₁₋₅, 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 o 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.

P 5

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 .

5 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-
10 hidroxil-1-azetidililo, 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 quinolilo, benzo[b]tienilo o benzofuranilo, estos grupos están
15 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
20 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.

25

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
30 forman un aspecto de la presente invención.

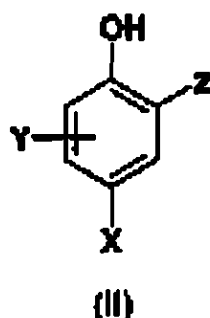
El compuesto de formula (I) anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de este, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc,
35 benzetina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina,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

f 5X

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):



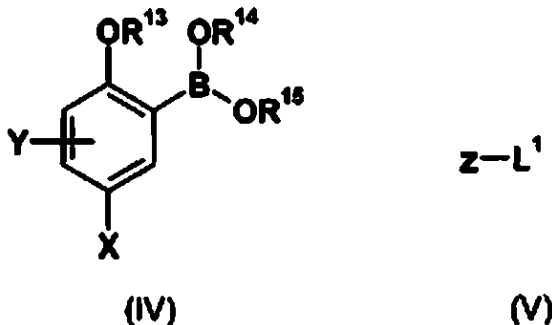
en donde R^1 y R^2 son como se definieron en la fórmula (I) o son derivados protegidos de este, R^{12} es H o grupo alquilo C_1-C_{20} y L es un grupo saliente, y opcionalmente, posteriormente en cualquier orden:

- 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 hidroxil 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.

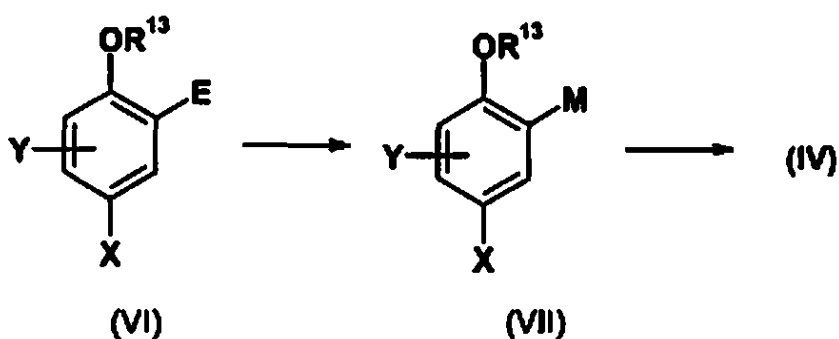
Los compuestos de formula (II) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (IV) con un compuesto de formula (V) via una reacción de acoplamiento de Suzuki seguido de la desprotección del grupo R^{13} cuando R^{13} no es igual a H:



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.

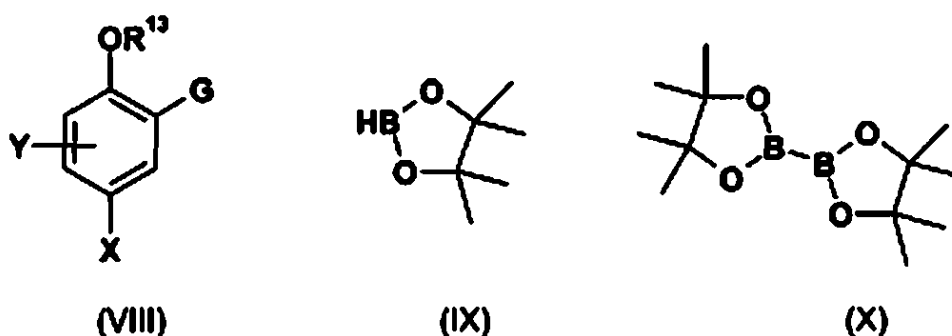
Los compuestos de formula (IV) se pueden preparar a partir de un compuesto de formula (VI) mediante la formación de un organometálico (VII) seguido de la reacción con un éster de borato, como se indica en el Esquema I.



Esquema I

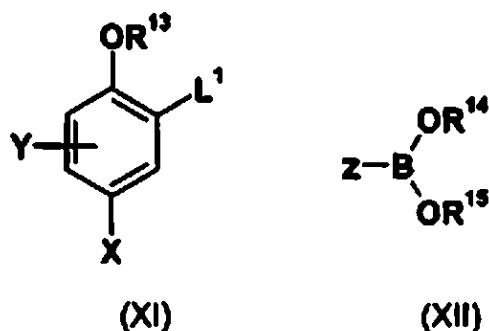
en el cual X, Y son como se definieron en la formula (I) o son derivados protegidos de estos, R^{13} es como se definió en la formula (IV), E es hidrógeno o halógeno y M es un metal tal como Na o Li. Por ejemplo, cuando R^{13} es bencilo y E es bromo, se puede usar butil litio para formar el intermediario (VII), en donde $M = \text{Li}$. 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 R^{13} son como se definieron anteriormente, y G es halógeno o triflato.

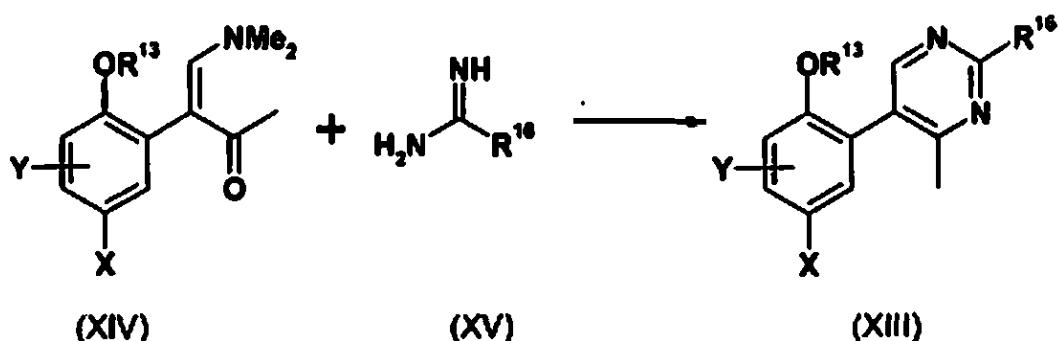
Los compuestos de formula (II) también se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de formula (XI) con un compuesto de formula (XII) usando metodología de acoplamiento de Suzuki.



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.

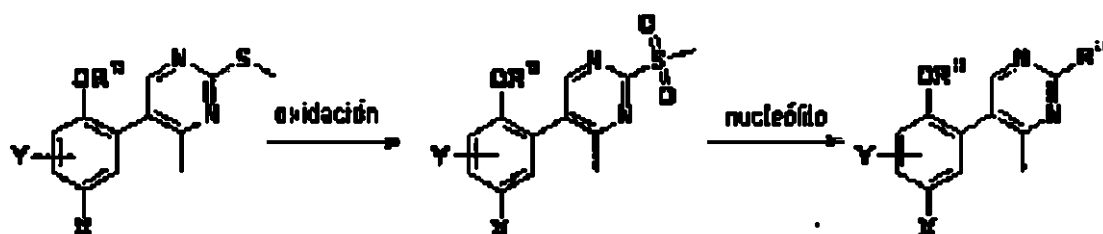
Los compuestos de formula (II), en donde Z=heteroarilo también se pueden preparar mediante la síntesis de anillo, por ejemplo un compuesto de formula (XIII) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de formula (XIV) con un compuesto de formula (XV).

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



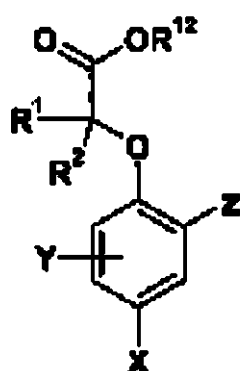
Cuando R¹⁶ es un grupo S-alquilo, esta puede además ser elaborado mediante oxidación al sulfóxido o sulfona usando un agente oxidante tal

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;

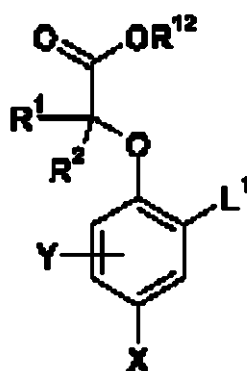


Esquema 2

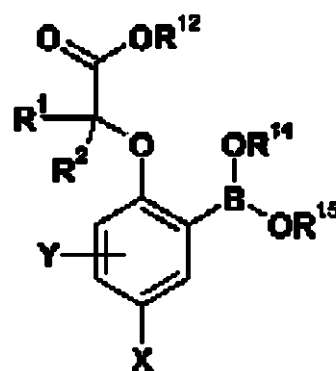
La secuencia de los pasos anteriores se puede cambiar, por ejemplo un compuesto de fórmula (XVI) se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XII) usando un acoplamiento de Suzuki.



(XVI)



(XVII)

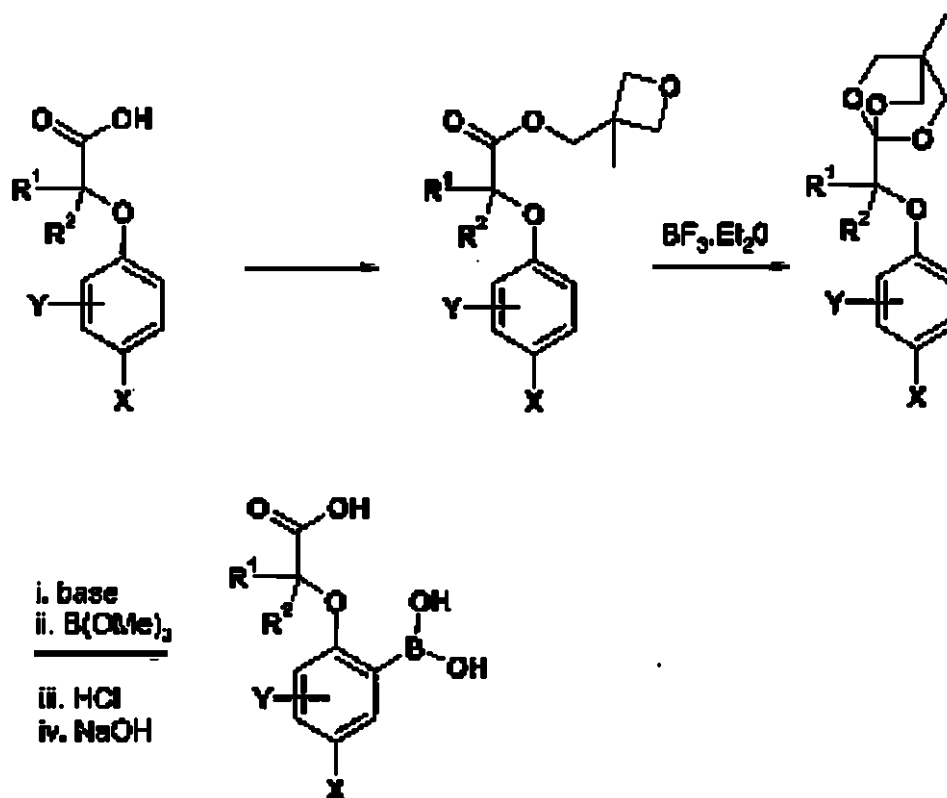


(XVIII)

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

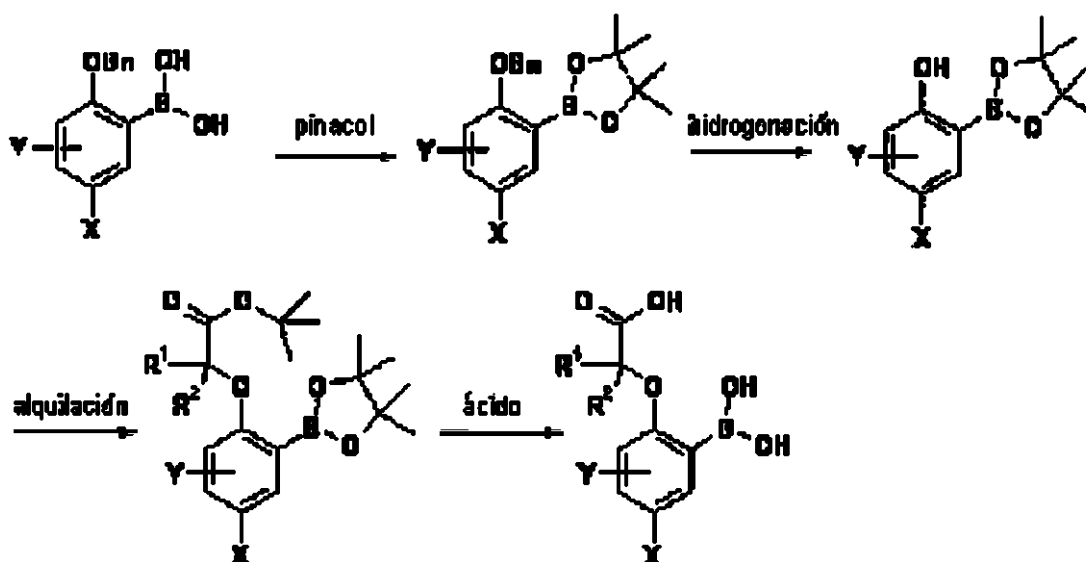


El ácido fue primero convertido al cloruro ácido, usando por ejemplo oxalilcloruro en DCM a TA, luego reaccionó con 3-metil-3-oxetanmetanol en presencia de una base tal como trietilamina, para dar el éster. El éster de oxetano es el redispuesto al éster OBO usando dietileterato de trifluoruro de boro 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

- 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; desórdenes 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/osteoartrosis, 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 desórdenes 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); glucocorticoesteroides (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, glicipirrolato, 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 agreganasa; 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, fluorquinolonas, y aminoglicósidos inhalados; y agentes antivirales que incluyen aciclovir, fosciclovir, valaciclovir, ganciclovir, emtricitabina, 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- α -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 selegina 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 Taquicinina 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 quimioattractor – 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, leuprorelina 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;

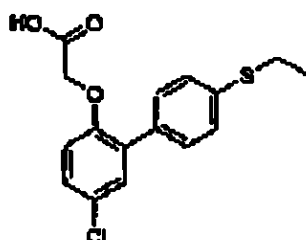
(v) los solventes fueron secados con MgSO_4 o Na_2SO_4

(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

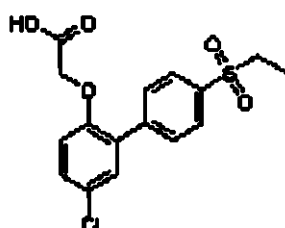
3/ 82

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

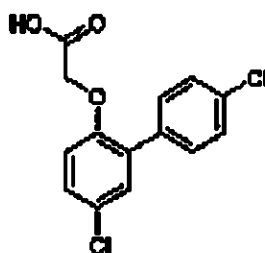
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii), usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.226 g

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

^1H 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

^1H 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)

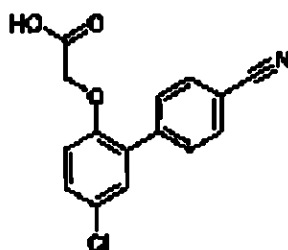
20

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**

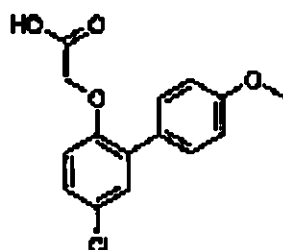
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.109g

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

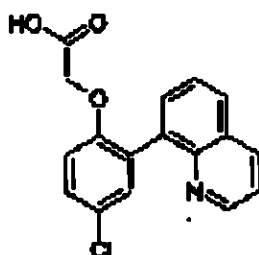
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.119 g

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

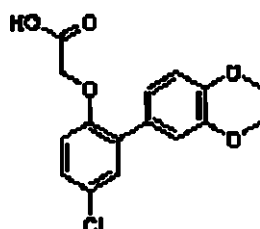
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.25g

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

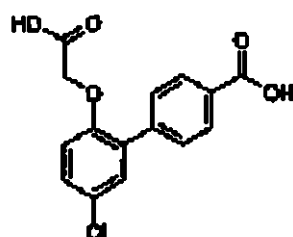
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso
(iii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.32 g

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



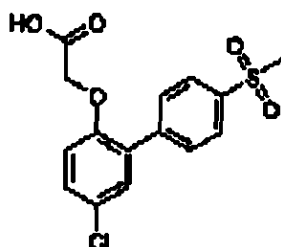
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) y paso (iii), usando el producto del ejemplo 1 paso (i) y ácido 4-carboxifenilborónico. Rendimiento 0.035 g

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

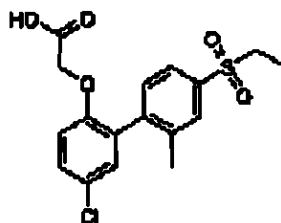


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) y ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 paso (i), y ácido 4-(metiltio)bencenborónico. Rendimiento 0.1 g

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



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

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

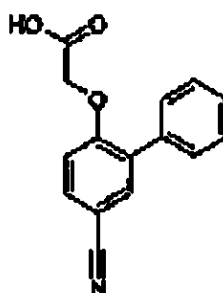
25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.79-6.99 (6H, m); 4.67 (2H, s); 3.35 (2H, q); 2.23 (3H, s); 1.15 (3H, t)

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

Ejemplo 11

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

30



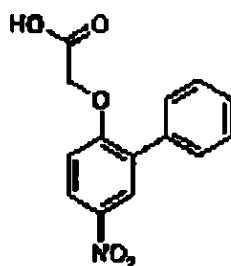
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo y ácido fenilborónico. Rendimiento 0.175 g

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

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

Ejemplo 12

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



10

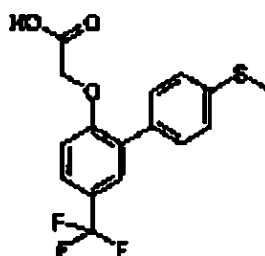
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando 2-bromo-4-nitrofenol y ácido fenilborónico. Rendimiento 0.065 g

13 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

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



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

25

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

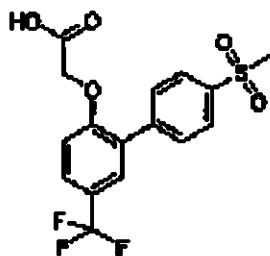
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 usando el producto del paso (i) y ácido 4-(metiltio)benzenoborónico. Rendimiento 0.13 g

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

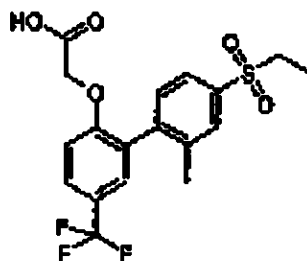
25 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.21 (1H, s); 8.00-7.69 (6H, m); 7.27 (1H, d); 4.89 (2H, s); 3.27 (3H, s)

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

41
al

Ejemplo 15

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

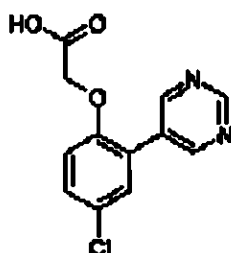


El compuesto del título se preparó mediante los métodos del ejemplo 1 y 2 usando el producto del ejemplo 13 paso (i), y el producto del ejemplo 10 paso (ii). Rendimiento 0.055 g

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(trifenilfosfina) 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

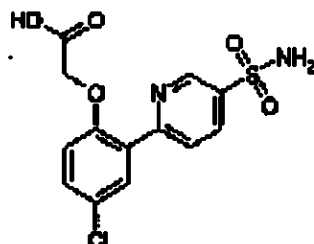
10 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii). Rendimiento 0.033 g

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)

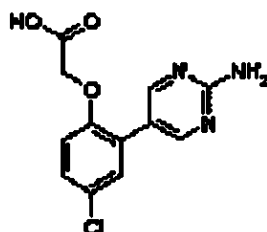
MS: APCI (+ve): 343/5 (M+1)

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)

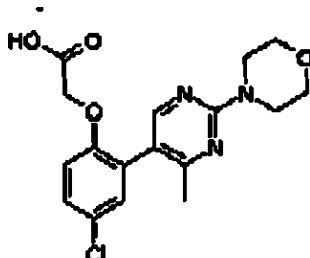
10

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-dimetilhidroxilamina (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.

10 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)

15 (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.

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

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

25 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

30

35 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

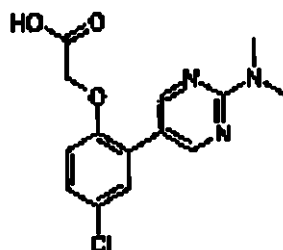
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii). Rendimiento 0.046 g

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-(benziloxy)-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-(benziloxy)-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-(benziloxy)-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 *DB*

(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**

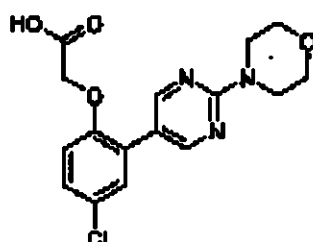
10 Se agregó clorhidrato de dimetilamina (0.82g) a una solución agitada del producto del paso (iv) (0.2g) y N,N-diisopropiletilamina (0.9ml) en NMP (5ml). La mezcla de reacción se calentó a 90°C por 6h, entonces se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó a presión reducida.
15 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**



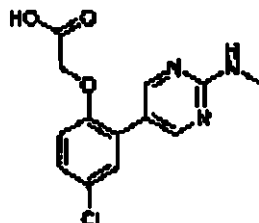
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso
30 (iv) y morfolina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

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



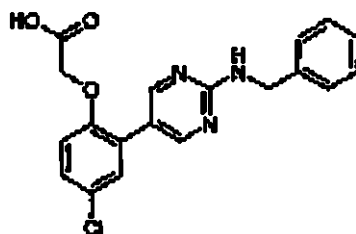
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y clorhidrato de metilamina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

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



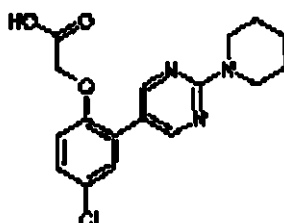
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y bencilamina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

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

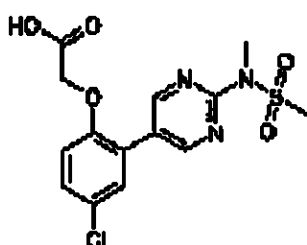


El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 paso (iv) y piperidina, mediante el método del ejemplo 20 paso (v).

- 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-Il)-N-metilmétanosulfonamida

- 15 Se agregó hidruro de sodio (0.22g, 60% en aceite) a una solución de (5-bromopirimidin-2-Il)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-Il]-N-metilmétanosulfonamida

- El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1
30 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

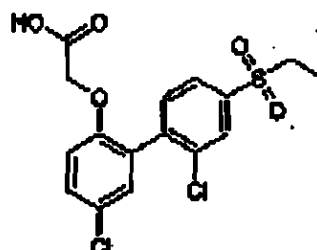
5 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y (iii) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.017 g

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-(etiltio)-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'-(etiltio)[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

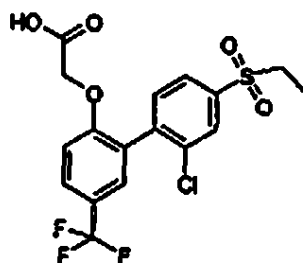
^1H NMR CDCl_3 : δ 13.02 (1H, s); 8.02 (1H, s); 7.89 (1H, d); 7.69 (1H, d); 7.48 (1H, dd); 7.34 (1H, d); 7.08 (1H, d); 4.70 (2H, s); 3.44 (2H, q); 1.16 (3H, t)

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), 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 cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de etilacetato/isohexano. Rendimiento 0.503 g

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

(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

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

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

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

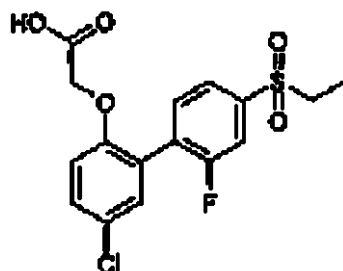
¹H NMR CDCl₃: δ 13.12 (1H, s); 8.04 (1H, s); 7.91 (1H, d); 7.81 (1H, d); 7.72 (1H, d); 7.63 (1H, s); 7.25 (1H, d); 4.82 (2H, s); 3.45 (2H, q); 1.17 (3H, t)
MS: APCI (-ve): 421/3 (M-1)

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

36 106

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

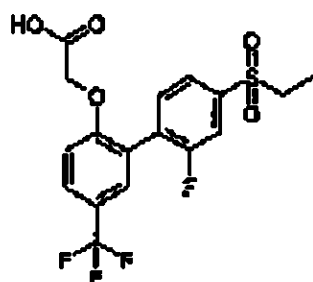
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y paso (iii) usando el producto del paso (iv). Rendimiento 0.205 g

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



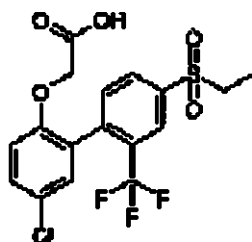
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 28. Rendimiento 0.26 g.

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-(etiltio)-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'-(etiltio)-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)

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

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

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

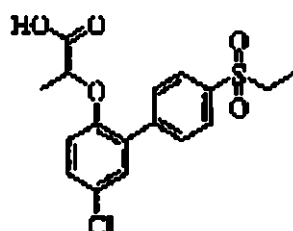
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 2 paso (i) y el ejemplo 1 paso (iii), usando el producto del paso (iii), Rendimiento 0.045 g

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



15

(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).

25

(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

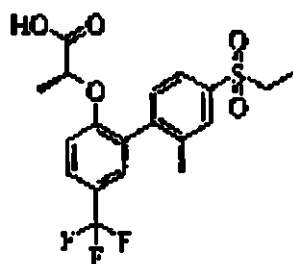
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97-6.96 (7H, m); 4.79-4.76 (1H, m); 3.39-3.31 (2H, t); 1.39-1.37 (3H, d); 1.16-1.07 (3H, t).

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 CDCl₃: 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)

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

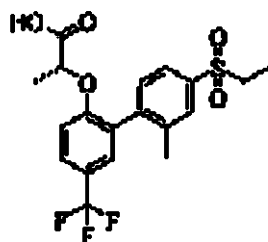
(vi) Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-
 (2S)-propanóico

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

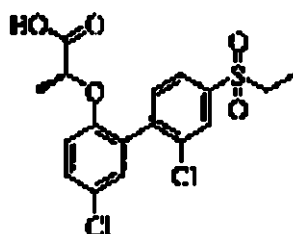


El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 32 usando metil-S-lactato, Rendimiento 0.2 g.

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.

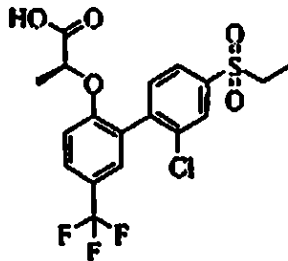
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.99-7.23 (5H, m); 6.93-6.91 (1H, d); 4.26-4.24 (1H, q); 3.46-3.37 (2H, q); 1.20-1.06 (6H, d+t).
MS: ESI (-ve) 402/403 (M-1)

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

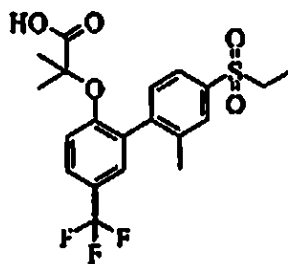
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.98-7.23 (5H, m); 6.93-6.91(1H, d); 4.68 (1H, m); 3.20-3.15 (2H, q); 1.48-1.39 (3H, m); 1.34-1.30 (3H, t).

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.

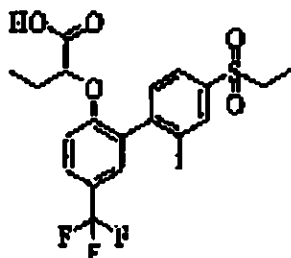
25

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



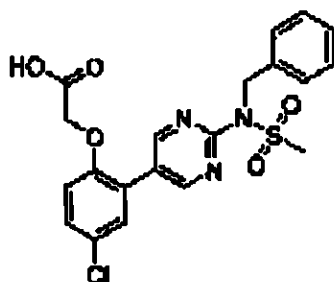
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) y ejemplo 26 paso (vi), usando el producto del ejemplo 34 paso (iv). Rendimiento 0.29 g.

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)

(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

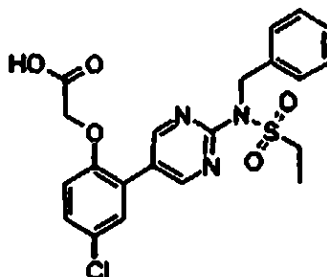
¹H NMR DMSO-d₆: δ 13.16 (1H, s); 8.93 (2H, s); 7.56 (1H, d); 7.44-7.41 (1H, m); 7.37-7.31 (4H, m); 7.27-7.23 (1H, m); 7.12 (1H, d); 5.28 (2H, s); 4.81 (2H, s); 3.59 (3H, s).

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

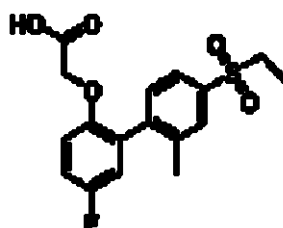
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (I)
y paso (II), usando el producto del paso (II). Rendimiento 0.08 g.

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-il]oxi]-acético

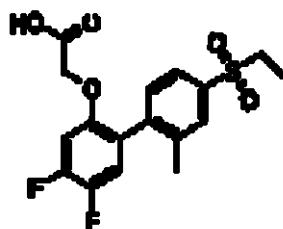
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 27 paso (iv), ejemplo 2 paso (I) y ejemplo 1 paso (II) usando los productos de los pasos (I) o (II). Rendimiento 0.045 g.

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



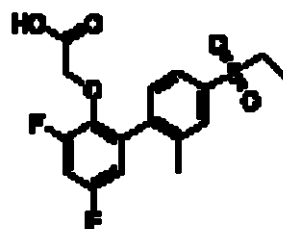
- El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 41.
Rendimiento 0.061 g.

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

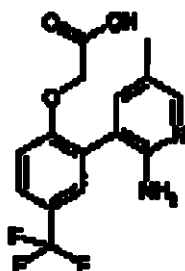


- El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 41.
Rendimiento 0.15 g.

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, 80% 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), tetrahidrofurano (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)

12

(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)

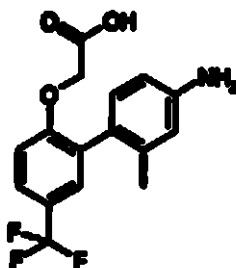
Ejemplo 45-123

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

Ejemplo 46

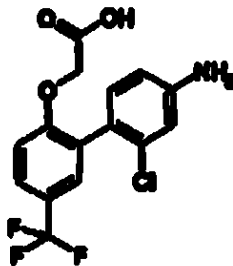
Ácido [[4'-amino-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

25



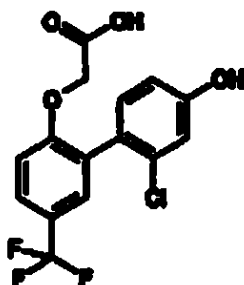
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.62 (1H, d); 7.32 (1H, s); 7.05 (1H, d); 6.81 (1H, d); 6.47 (1H, s); 6.44 (1H, d); 4.74 (2H, s); 1.98 (3H, s).
MS: APCI (-ve) 324 (M-1)

30

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

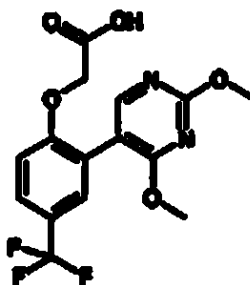
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.65(1H, d); 7.4 (1H, s), 7.15(1H, d); 7.04 (1H, d); 6.7 (1H, s); 6.56 (1H, d); 4.76 (2H, s).

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**

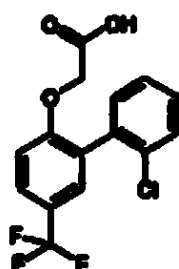
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.32 (1H, s); 7.71 (1H, d); 7.63 (1H, s); 7.20 (1H, d); 4.8 (2H, s); 3.95 (3H, s); 3.87 (3H, s).

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

9

Ejemplo 49

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

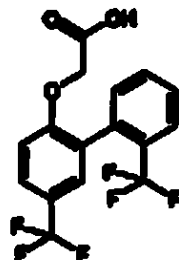


10 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.75 (1H, d); 7.55 (1H, m), 7.50 (1H, s); 7.42 (1H, m); 7.41 (1H, d); 7.40 (1H, d); 7.19 (1H, d); 4.78 (2H, s).

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

Ejemplo 50

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



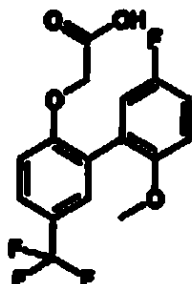
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.83 (1H, d); 7.75 (1H, d); 7.71 (1H, d); 7.63 (1H, t); 7.44 (1H, s); 7.43 (1H, d); 4.74 (2H, m).

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

20

Ejemplo 51

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



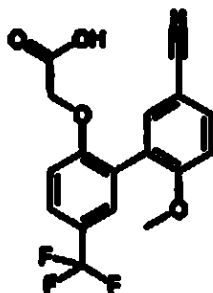
127

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

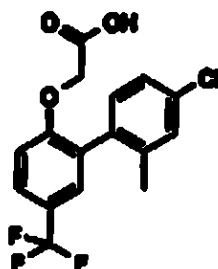
Ácido [[5'-ciano-2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxal-acético



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



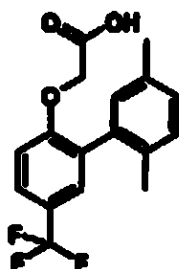
15

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

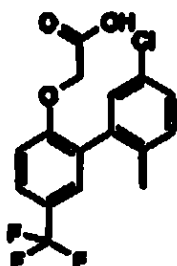


125

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

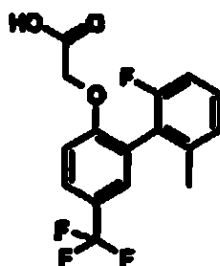
Ácido [[5'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil-acético



¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 (1H, d), 7.43 (1H, s), 7.36 (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

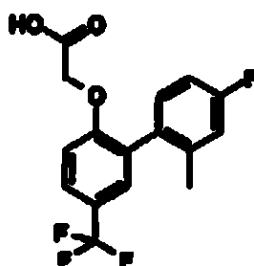
Ácido [[2'-fluoro-6'-metil-6-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil-acético



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-6-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil-acético



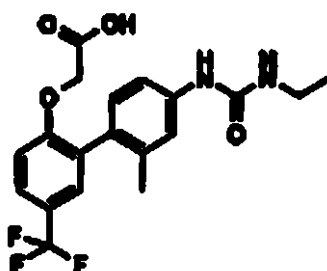
76
176

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

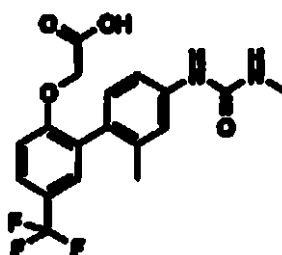
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.49 (1H, s), 7.62 (1H, d), 7.31 (1H, s), 7.29 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.04 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.25 (1H, t), 4.60 (2H, s), 3.10 (2H, m), 1.06 (3H, t)

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

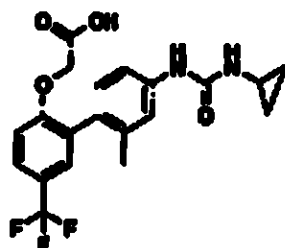
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.52 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.39 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.06 (1H, d), 4.72 (2H, s), 2.09 (3H, s)

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

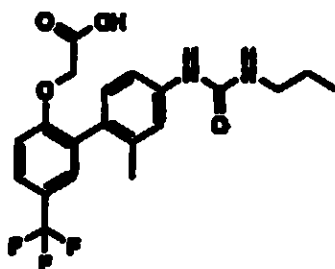


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.33 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.26 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.46 (1H, s), 4.75 (2H, s), 2.54 (1H, m), 0.63 (2H, m), 0.42 (2H, m)

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

Ejemplo 61

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

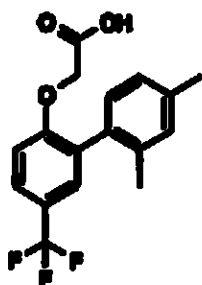


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.48 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.24 (1H, d), 7.07 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.23 (1H, t), 4.66 (2H, s), 3.06 (2H, q), 2.10 (3H, s), 1.44 (2H, m), 0.88 (3H, d)

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

Ejemplo 62

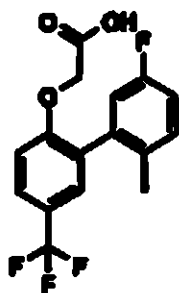
Ácido [[2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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

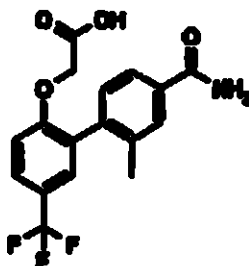
Ácido [[5'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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

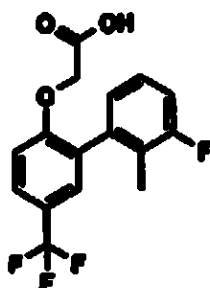
Ácido [[4'-(aminocarbonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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



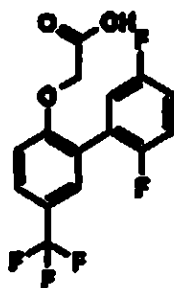
5

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



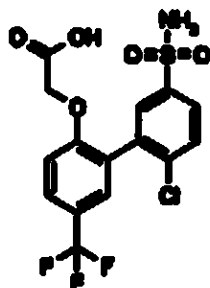
15

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

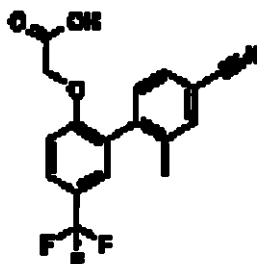
20



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

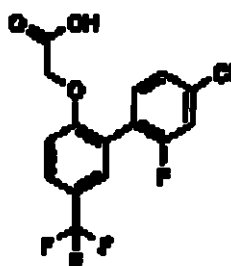
Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



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

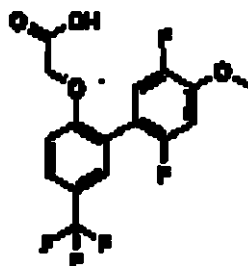
Ácido [[4'-cloro-2'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



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

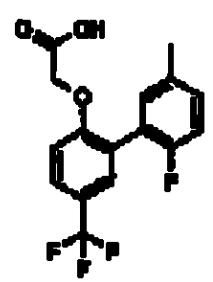
Ácido [[2',5'-difluoro-4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



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

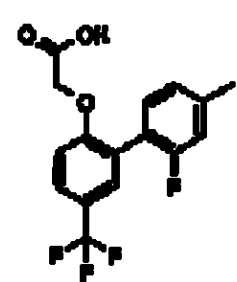
Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



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

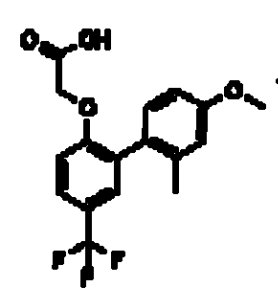
Ácido [[2'-fluoro-4'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



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

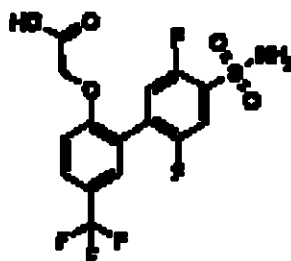
Ácido [[4'-metoxi-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxl]-acético



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

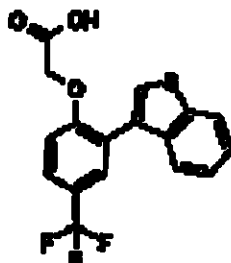


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (1H, m), 7.76 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.63 (1H, m), 7.16 (1H, d), 4.53 (2H, s)

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

Ejemplo 75

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

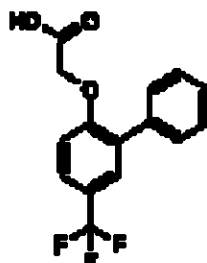


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.04 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.67 (1H, s), 7.38 (2H, m), 7.24 (1H, d), 4.61 (2H, s)

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

Ejemplo 76

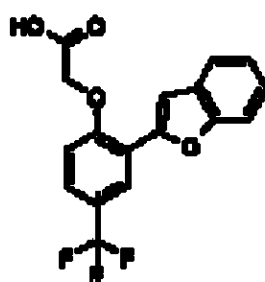
Ácido [[5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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

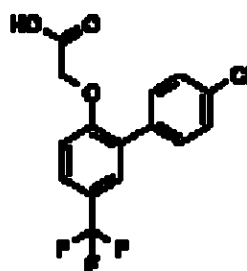
Ácido [2-(2-benzofuranil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



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

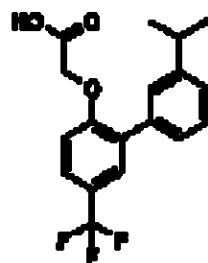
Ácido [[4'-silo-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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

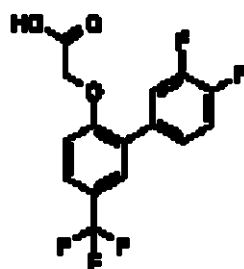


4/15

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

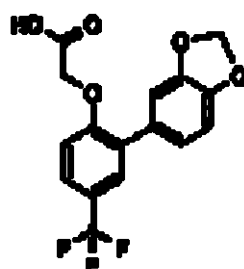
Ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxal]acético



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

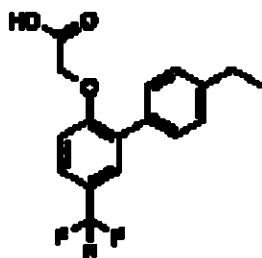
Ácido [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(trifluorometil)fenoxil]acético



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)

Ejemplo 82

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



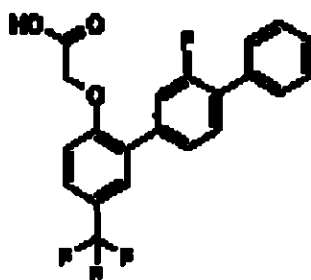
5

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)

Ejemplo 83

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



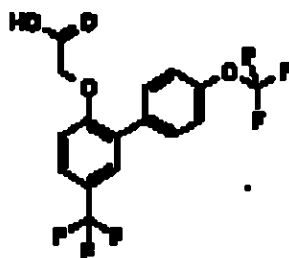
15

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)

Ejemplo 84

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

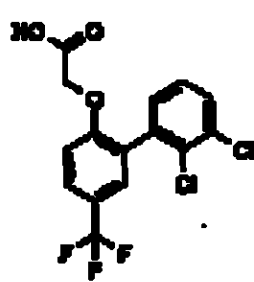


20

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

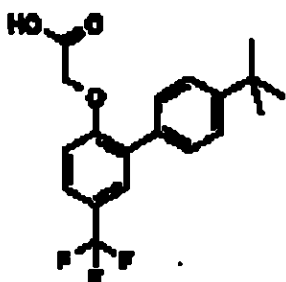
Ácido [[2',3'-dicloro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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) 363 (M-1)

Ejemplo 86

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

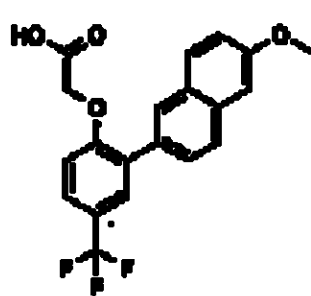


¹H NMR DMSO-d6: δ 7.59 (1H, d), 7.57 (2H, d), 7.51 (1H, s), 7.44 (2H, d), 7.04 (1H, d), 4.47 (2H, s)
MS: APCI (-ve) 351 (M-1)

20

Ejemplo 87

Ácido [2-(6-metoxi-2-naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



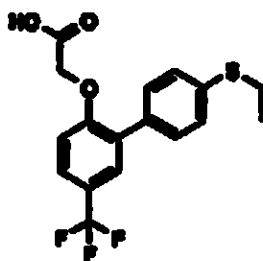
✓ 133

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

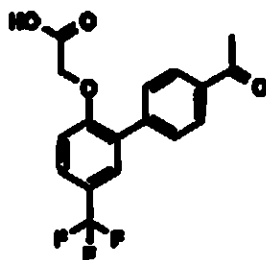
Ácido [[4'-(etilio)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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

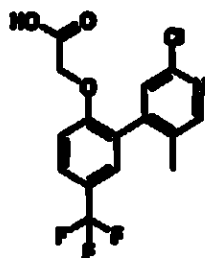
Ácido [[4'-acetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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

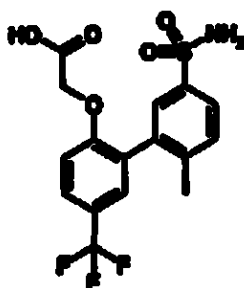
140

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.30 (1H, d), 7.75 - 7.66 (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



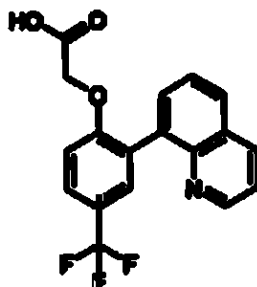
10

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



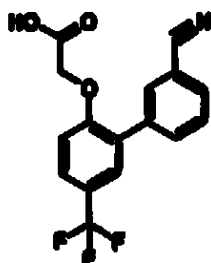
20

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

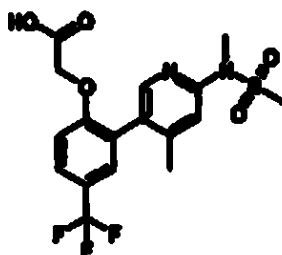


5

¹H NMR CDCl₃: 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

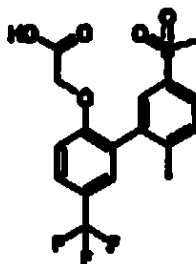


19

¹H NMR DMSO-d₆: 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

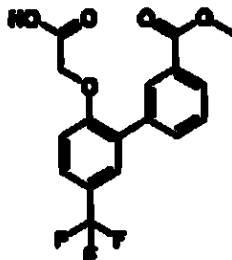
Ácido [[2'-metil-5-(metilsulfoni)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético, sal de amonio



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

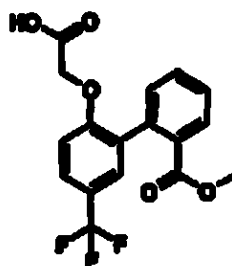
Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 3-metil éster



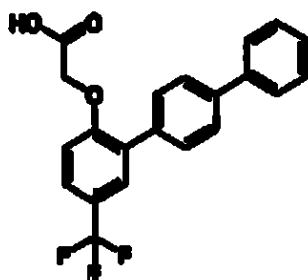
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 - 8.13 (1H, m), 7.99 - 7.93 (2H, m), 7.68 - 7.55 (3H, m), 7.10 (1H, d), 4.46 (2H, s), 3.87 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 97

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



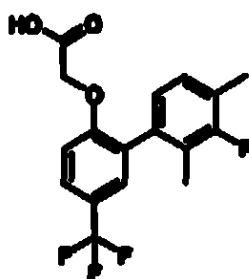
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.77 (1H, M), 7.66 - 7.59 (2H, m), 7.51 - 7.42 (3H, m), 4.23 (2H, s), 3.59 (4H, s)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

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

9

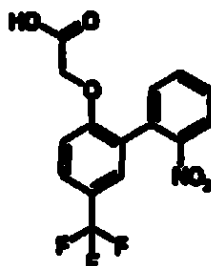
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.75 - 7.62 (7H, m), 7.53 - 7.46 (3H, m), 7.42 - 7.35 (1H, m), 7.21 - 7.15 (1H, m), 4.76 (2H, s)

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)

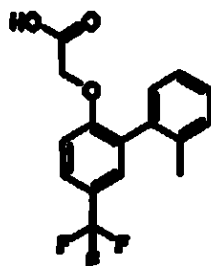
MS:APCI (-ve) 341 (M-1)

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

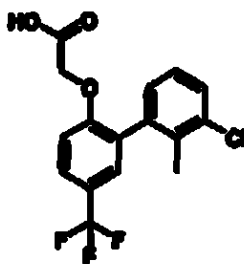
Ácido [[2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-acético



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

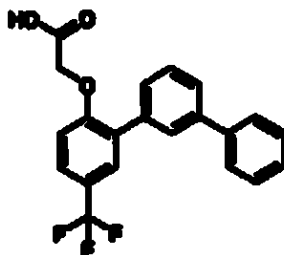


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.72 - 7.66 (1H, m), 7.47 - 7.40 (2H, m), 7.30 - 7.22 (1H, m), 7.18 - 7.14 (1H, m), 7.10 - 7.06 (1H, m), 4.56 (2H, s), 2.14 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 343 (M-1)

20

Ejemplo 103

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

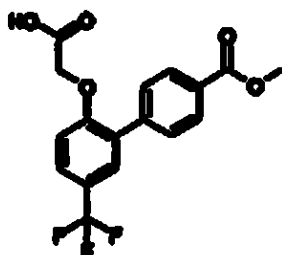


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.92 (1H, t), 7.76 - 7.72 (2H, m), 7.68 - 7.59 (4H, m), 7.56 - 7.34 (4H, m), 7.19 - 7.15 (1H, m), 4.69 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 371 (M-1)

9

Ejemplo 104

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



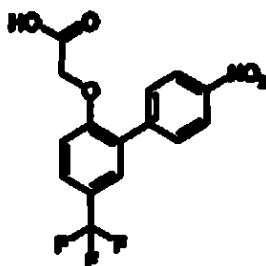
10

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



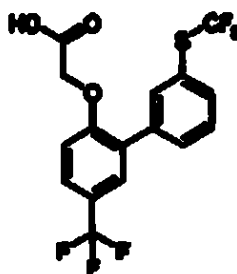
20

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)lo)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

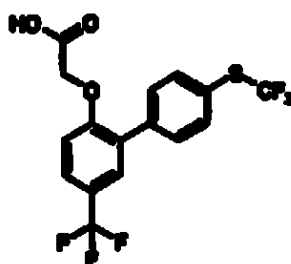


5

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

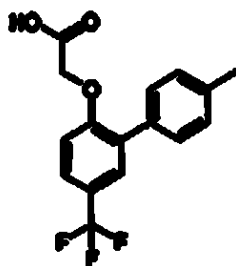
Ácido [[5-(trifluorometil)-4'-((trifluorometil)lo)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



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-il]oxi]-acético

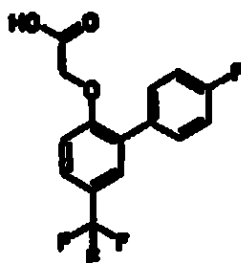


87 125.

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

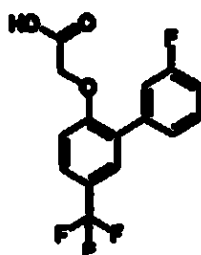


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.71 - 7.58 (4H, m), 7.31 - 7.18 (3H, m), 4.86 (2H, s)

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

Ejemplo 110

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



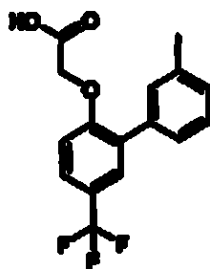
¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.74 - 7.69 (1H, m), 7.66 - 7.64 (1H, m), 7.53 - 7.42 (3H, m), 7.26 - 7.18 (2H, m), 4.86 (2H, s)

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

20

Ejemplo 111

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

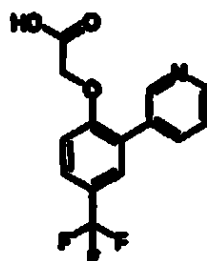


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 - 7.63 (1H, m), 7.56 (1H, d), 7.42 - 7.28 (3H, m),
7.21 - 7.15 (2H, m), 4.82 (2H, s), 2.34 (3H, s)
MS:APCI (-ve) 309 (M-1)

9

Ejemplo 112

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



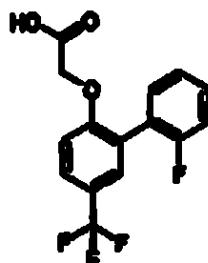
10

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) 298 (M+1)

13

Ejemplo 113

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



20

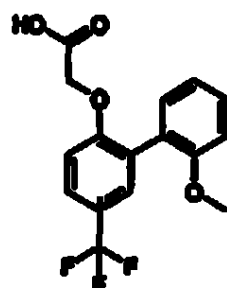
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.02 (1H, d), 7.92 - 7.90 (1H, m), 7.79 - 7.54 (4H, m),
7.26 (1H, d), 4.90 (2H, s)
MS:APCI (-ve) 313 (M-1)

23

1A2

Ejemplo 114

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



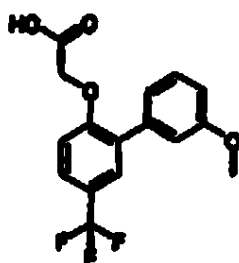
5

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



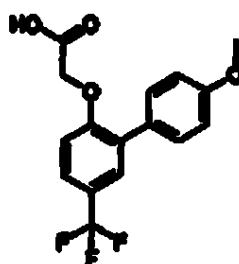
10

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

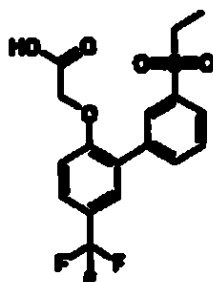


126

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

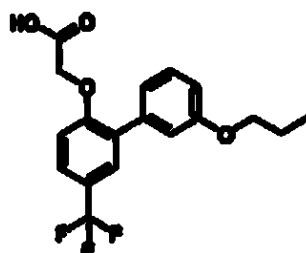
Ácido [[3'-(etilsulfoni)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



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

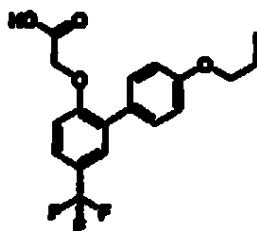


20 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.70 - 7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d), 7.33 (1H, t), 7.22 - 7.10 (3H, m), 6.95 - 6.91 (1H, m), 4.86 (2H, s), 3.97 (2H, t), 1.79 - 1.66 (2H, m), 0.98 (3H, t)
MS:APCI (-ve) 353 (M-1)

97 129

Ejemplo 119

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

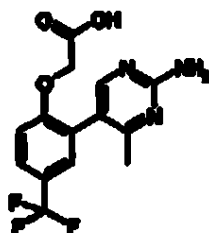


5

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

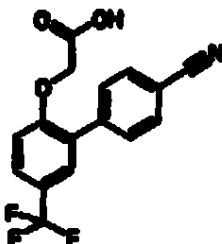
Ácido [2-(2-amino-4-metil-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxil]-acético



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

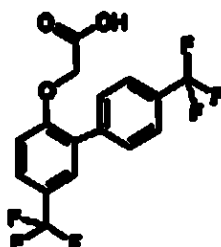


25 ¹H NMR CD₃OD: δ 7.66 - 7.73 (m, 4H), 7.65 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.66 (s, 2H)
MS:APCI (+ve) 320

4

Ejemplo 122

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

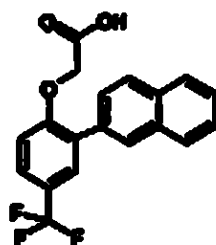


¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.90 (2H, d), 7.78 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.62 (1H, s), 7.10 (1H, d), 4.47 (2H, s)

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

Ejemplo 123

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

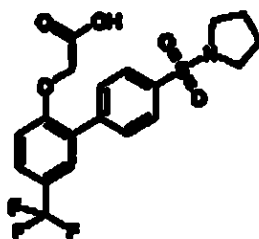


¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.15 (1H, s), 7.93 (4H, m), 7.67 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.53 (2H, m), 7.09 (1H, d), 4.44 (2H, s)

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 CDCl₃: 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.

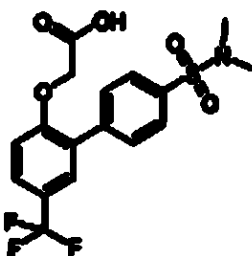
¹H NMR CD₃OD: δ 7.83 - 7.75 (m, 4H), 7.66 - 7.52 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.20 - 3.14 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 4H).
MS:APCI (-ve) 428.

Ejemplos 125-134

Los siguientes compuestos fueron sintetizados en un método análogo al ejemplo 124

Ejemplo 125

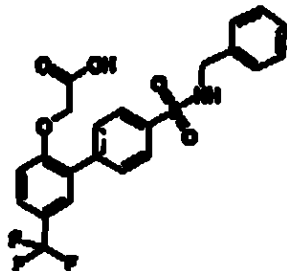
Ácido [[4'-(dimetilamino)sulfonyl]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxalacético



¹H NMR CD₃OD: 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]oxil]-acético



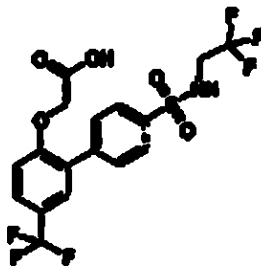
3

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]oxil]-acético



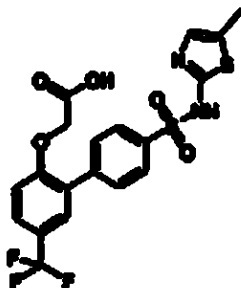
15

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]oxil]-acético



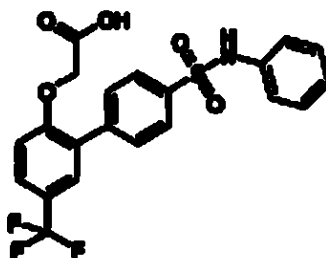
^1H NMR CD_3OD : δ 7.97 - 7.92 (m, 2H), 7.82 - 7.78 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.61 - 7.58 (m, 1H), 7.12 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.61 (s, 2H), 2.27 (d, 3H).

MS:APCI (-ve) 471

9

Ejemplo 129

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



10

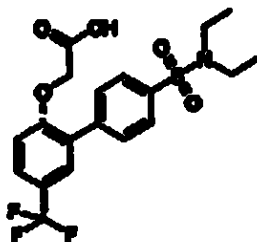
^1H NMR CD_3OD : δ 7.81 - 7.73 (m, 4H), 7.60 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.25 - 7.02 (m, 6H), 4.56 (s, 2H).

MS:APCI (-ve) 450.

15

Ejemplo 130

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



20

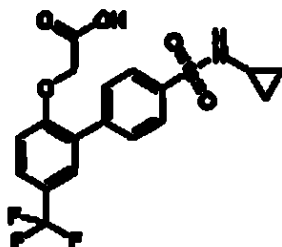
^1H NMR CD_3OD : δ 7.86 (s, 4H), 7.63 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.27 (q, 4H), 1.16 (t, 6H).

MS:APCI (-ve) 450.

25

Ejemplo 131

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

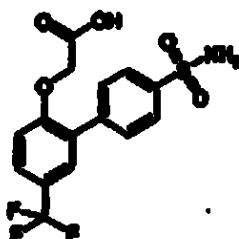


5

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

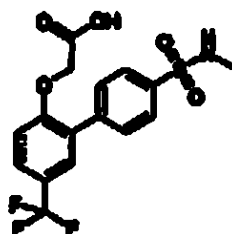
Ácido [[4'-(aminosulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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

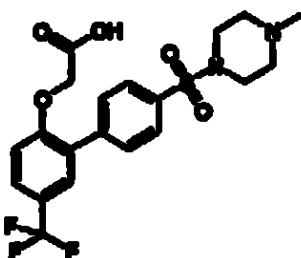
Ácido [[4'-[(metilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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

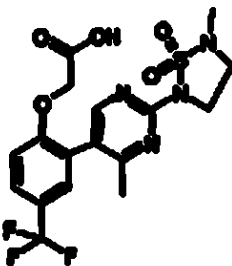
Ácido [[4'-[(4-Metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-acético



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).

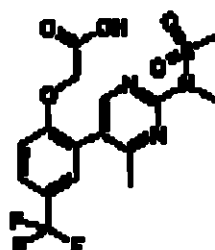
MS:APCI (+ve) 447

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

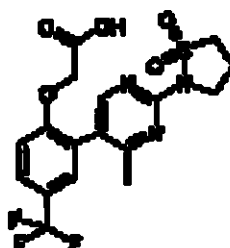


^1H NMR CDCl_3 : δ 8.37 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

MS:APCI (-ve) 418

Ejemplo 137

Ácido [2-[2-(1,1-Dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio

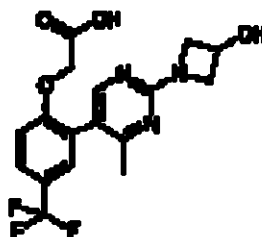


^1H NMR CDCl_3 : δ 8.37 (s, 1H), 7.60 (dd 1H), 7.36 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.09 (t, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.51 (cuadrupeto, 2H), 2.39 (s, 3H).

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).

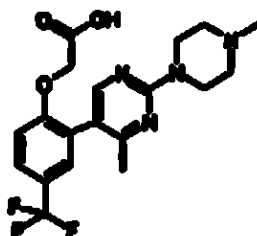
MS:APCI (+ve) 384

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

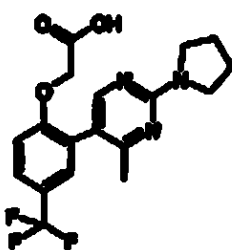


¹H NMR CDCl₃: δ 8.19 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.3-3.8 (br s, 4H), 3-2.6 (br s, 4H), 2.63 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

MS:APCI (+ve) 411

Ejemplo 140

Ácido [2-[4-metil-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

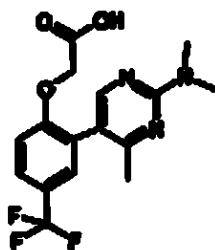


¹H NMR CD₃OD: δ 7.95 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.50 (t, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.96 - 1.91 (m, 4H).

MS:APCI (+ve) 362

Ejemplo 141

Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-6-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

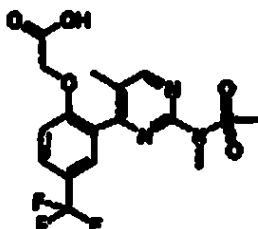


¹H NMR CD₃OD: δ 8.05 (s, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.20 (s, 6H).

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**

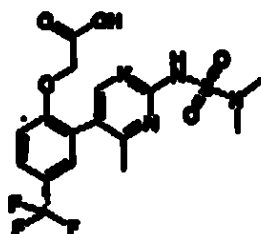
El compuesto del título se preparó en un método análogo al ejemplo 44, Rendimiento 0.04 g.

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 RP-HPLC, Rendimiento 0.12 g.

MS:APCI (-ve) 295/6

(ii) Ácido [2-[2-[[dimetilamino)sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

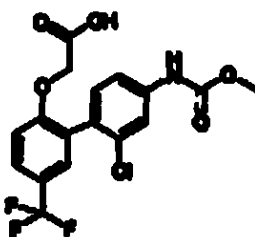
El compuesto del título se preparó en un método análogo al ejemplo 44, Rendimiento 0.01 g.

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 agitó por 20h. Se agregó trietilamina (0.024ml) y cloroformato de metilo (0.013ml) adicionales, tres veces para lograr reacción completa. El solvente

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

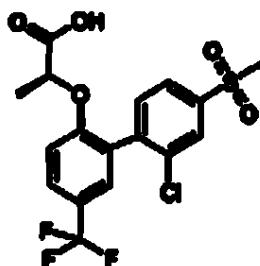
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (iv).

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)-propenóico



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

20

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.

25

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

30

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), 5.25 (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), 3.35 (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.

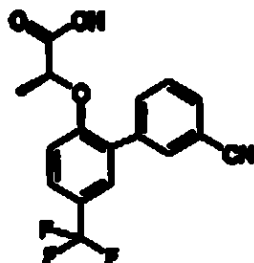
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.09 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.87 (q, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.35 (d, 3H)

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.

30

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).

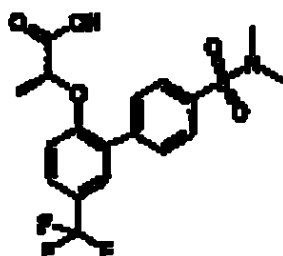
v) Ácido 2-[[3'-cloro-6-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxi]-(2S)-propanoico

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



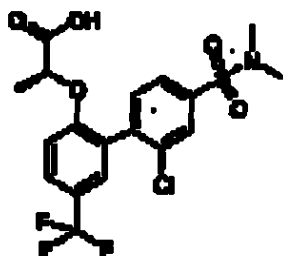
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del ejemplo 145 paso (iv), y 4-bromo-N,N-dimetilbencenosulfonamida.

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)

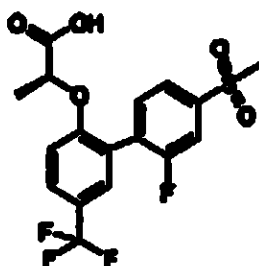
20 III) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-ilo]oxo]-(2S)-propanóico

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

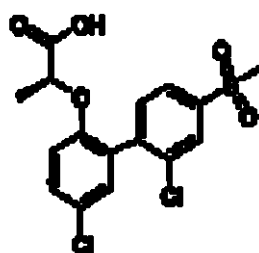
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del paso (i), y el producto del ejemplo 145 paso (iv).

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)

ii) [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfoni)][1,1'-bifenil]-2-il]-2-cl

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (ii) usando el producto del paso (i). Rendimiento 0.45 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 10.04 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 3.34 (s, 3H)

iii) Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfoni)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico, 1,1-dimetil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 32 paso (v) usando el producto del paso (ii), y ter-butil R-iodato. Rendimiento 0.24 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.06 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.33 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4.85 (brs, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.32 (d, 3H)

iv) Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfoni)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico

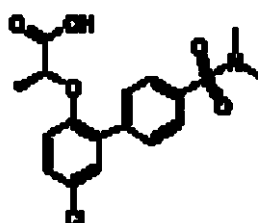
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (iii). Rendimiento 0.11 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.07 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.65 (q, 1H), 3.35 (s, 3H), 1.29 (d, 3H).

MS:APCI (-ve) 387

Ejemplo 151

Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico



141 131

i) 2-[5-cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
5 paso (i) usando el producto del ejemplo 16 paso (ii). Rendimiento 3.3 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.27-7.64 (m, 7H), 6.86 (d, 1H), 5.09 (s, 2H), 1.36 (s, 12H)

ii) 4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
10 paso (ii) usando el producto del paso (i). Se purificó mediante cromatografía
sobre sílica eluyendo con 50% de EtOAc/hexano. Rendimiento 1.89 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.76-7.79 (s, 1H), 6.79-7.82 (m, 3H), 1.36 (s, 12H)

**iii) Ácido 2-[4-cloro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi]-
(2S)-propanoico, 1,1-dimetil-etil éster**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 32
20 paso (v) usando el producto del paso (ii) y ter-butil R-lactato. Rendimiento
3.5 g. El material crudo se llevó al paso (iv).

iv) Ácido 2-(2-borono-4-clorofenoxi)-(2S)-propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
30 paso (iv) usando el producto del paso (iii). Rendimiento 2.5 g. El material
crudo se llevó al paso (v).

**v) Ácido [[5-cloro-4'-[[dimetilamino)sulfonil]-1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-
propanoico**

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso
35 (i) usando el producto del paso (iv), y 4-bromo-N,N-
dimetilbencenosulfonamida y THF como solvente. Rendimiento (0.068g).

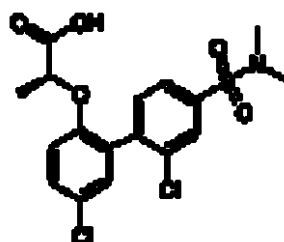
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.01 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.3-7.41 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.56 (bm, 1H), 2.65 (s, 6H), 1.33 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 352

5

Ejemplo 162

Ácido [(2',5-dicloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni] [1,1'-bifenil]-2-ilo)oxi]-(2S)-propanóico



10

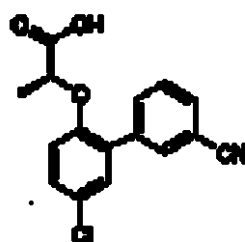
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (f) usando el producto del ejemplo 151 paso (iv), el producto del ejemplo 148 paso (ii) y metanol como solvente. Rendimiento (0.05g).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.9 (bm, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.34 (bm, 1H), 2.7 (s, 6H), 1.2 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 416

Ejemplo 163

Ácido [(5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-ilo)oxi]-(2S)-propanóico



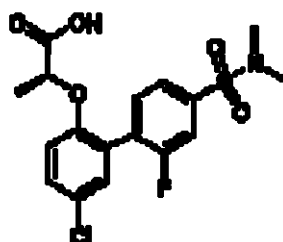
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (f) usando el producto del ejemplo 151 paso (iv), 3-bromobencenonitrilo y THF como solvente.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.26 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.64 (q, 1H), 1.32 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 300

Ejemplo 154

Ácido **[[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonilo]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-
il]oxil]-(2S)-propanóico**



i) 4-bromo-N,N-dimetil-3-fluorobencenosulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 148 paso (ii) usando 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida 1.14g.

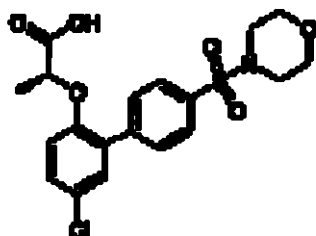
ii) Ácido **[[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-
il]oxil]-(2S)-propanóico**

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del paso (i), el producto del ejemplo 151 paso (iv) y THF como solvente.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94 (t, 1H), 7.58-7.62 (m, 2H), 7.35-7.4 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.48 (q, 1H), 2.7 (s, 6H), 1.26 (d, 3H)
MS:ESI (+ve) 402

Ejemplo 155

Ácido **[[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxil]-(2S)-
propanóico**



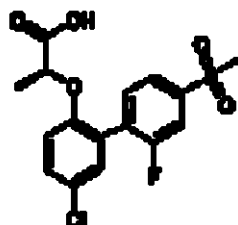
Una mezcla del producto del ejemplo 151 paso (iv) (0.126g), carbonato de sodio (0.22g), 4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina (0.16g) y Pd(dppf)Cl₂ (0.03g) en dioxano (10ml) se calentó a reflujo por 4h. La mezcla fue evaporada y purificada mediante RVHPLC (MeCN/acNH₄Cl). Rendimiento 0.09 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.03 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.31-7.39 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 4.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 1.34 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 426

Ejemplo 156

Ácido 2-[[5-cloro-2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-ilo]oxi]-(2S)-propanoico



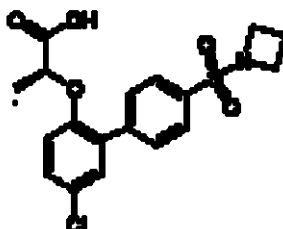
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del ejemplo 151 paso (iv) y el producto del ejemplo 149 paso (i).

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.81-7.86 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 2H), 7.0 (d, 1H), 4.9 (q, 1H), 3.3 (s, 3H), 1.37 (d, 3H)

MS:ESI (-ve) 371

Ejemplo 157

Ácido 2-[[4'-(1-Azetidinisulfonil)-5-cloro[1,1'-bifenil]-2-ilo]oxi]-(2S)-propanoico



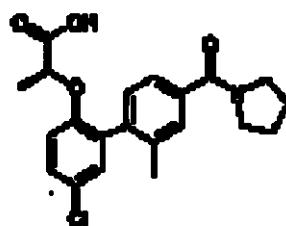
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 144 paso (i) usando el producto del ejemplo 151 paso (iv), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]azetidina y THF como solvente. Rendimiento 0.028 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.97 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.01 (d, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.72 (t, 4H), 2.04 (q, 2H), 1.42 (d, 3H)

MS:ESI (-ve) 384

Ejemplo 158

Ácido 2-[[[3-cloro-2'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico, sal edica



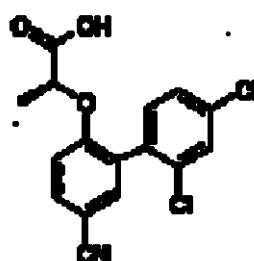
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del ejemplo 151 paso (iv) y 1-(4-bromo-3-metilbencil)pirrolidina. Rendimiento 0.152 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.2-7.41 (m, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 2.2 (s, 3H), 1.85 (m, 4H), 1.17 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 388

Ejemplo 159

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



i) Ácido 2-(2-bromo-4-clorofenoxi)-(2S)-propanoico

Se agregó dietil azodicarboxilato (2.12g) a una solución agitada de 2-bromo-4-clanofenol (2.0g), metil-R-lactato (1.47g) y trietilfosfina (2.65g) en THF (60ml). Después de 20h, la mezcla fue filtrada a través de sílica usando isohexano/EtOAc como solvente, y el filtrado fue evaporado hasta sequedad.

El residuo se disolvió en DCM (50ml), se trató con TFA (10ml) y se agitó por 2h. La solución fue evaporada y el residuo fue dividido entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso. El acuoso fue acidificado con ácido clorhídrico 2M, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO₄) y evaporó para dar el compuesto del sustituto.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.87 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.91 (q, 1H), 1.7 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 270

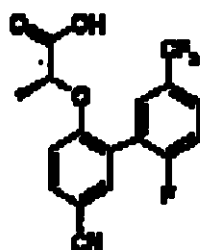
ii) Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-clanofenil)-2-iloxi]-(2S)-propenónico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (ii) usando el producto del paso (i) y ácido 2,6-diclorofenilborónico.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.58-7.78 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.51 (q, 1H), 1.28 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 334

Ejemplo 160

Ácido 2-[(5-clanofenil)-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-iloxi]-(2S)-propenónico



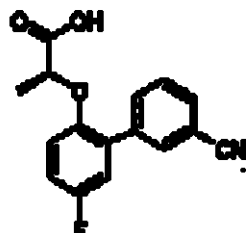
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 16 paso (ii) usando el producto del ejemplo 159 paso (i), y ácido 3-clanofenilborónico.

47 173

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.81-8.04 (m, 4H), 7.58 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.1 (q, 1H), 1.4 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 352

9 **Ejemplo 161**

Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-yl)oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica



16 **I) Ácido 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-(2S)-propanóico, 1,1-dimetiletil éster**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 159 paso (i) usando 2-bromo-4-fluorofenol (2.5g). Rendimiento 3.0 g.

15 ¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.28-7.32 (m, 1H), 6.88-6.96 (m, 1H), 6.78-6.83 (m, 1H), 4.56 (q, 1H), 1.62 (d, 3H), 1.4 (s, 9H)

II) Ácido 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-(2S)-propanóico

26 El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146 paso (iv) usando el producto del paso (i). Rendimiento 1.2 g. Se llevó al paso (II) sin caracterización.

29 **III) Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-yl)oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica**

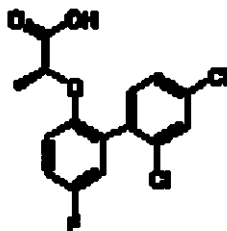
30 El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del paso (ii) y ácido 3-cianofenilborónico. El producto se disolvió en acetonitrilo, se trató con hidróxido de sodio 1M y se evaporó para dar el compuesto del título.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.4 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.6 (t, 1H), 6.9-7.2 (m, 3H), 4.4 (q, 1H), 1.28 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 284

Ejemplo 162

Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-yl)oxy]-(2S)-propanoico, sal
sódica



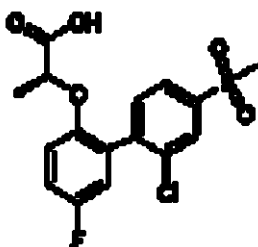
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155
usando el producto del ejemplo 161 paso (ii) y ácido 2,4-
diclorofenilborónico. El producto se disolvió en acetonitrilo, se trató con
hidróxido de sodio 1M y se evaporó para dar el compuesto del título.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.66-7.72 (m, 2H), 7.43 (d, 1H), 6.86-7.11 (m, 3H),
4.16 (q, 1H), 1.2 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 327

Ejemplo 163

Ácido 2-[(2'-cloro-6-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-yl)oxy]-(2S)-
propanoico



1) Bencil 2-bromo-4-fluorofenil éter

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
paso (i) usando 2-bromo-4-fluorofenol y acetona como solvente.
Rendimiento 27.5 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.27-7.40 (m, 6H), 6.82-6.89 (m, 2H), 5.12

13
17A

II) Ácido [2-(benciloxi)-5-fluorofenil]borónico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 16
paso (II) usando el producto del paso (I). Rendimiento 18.77 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.9 (s, 2H), 7.0-7.6 (m, 8H), 6.14 (s, 2H)

**III) 2-[5-fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-
dioxaborolano**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
paso (I) usando el producto del paso (II). Rendimiento 4.1 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.58 (d, 1H), 7.29-7.4 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.04 (dt,
1H), 6.84 (d, 2H), 6.07 (s, 2H), 1.36 (s, 12H)

IV) 4-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)fenol

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
paso (II) usando el producto del paso (III) y etanol como solvente.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.63 (s, 1H), 7.2-7.27 (m, 1H), 7.01-7.08 (m, 1H), 6.8-
6.83 (m, 1H), 1.27 (s, 12H)

**v) Ácido 4-fluoro-2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-
il)fenoxi]-(2S)-propanoico, 1,1-dimetil-etil éster**

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 32
paso (v) usando el producto del paso (iv) y ter-butil-β-lactato. Rendimiento
2.6 g. El material crudo se llevó al paso (vi).

vi) Ácido 2-[2-borono-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 146
paso (iv) usando el producto del pas (v). Rendimiento 1.65g.

MS:APCI (-ve) 227

162

13/12/20

vii) Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxo]-(2S)-propanóico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del paso (vi) y el producto del ejemplo 145 paso (ii).

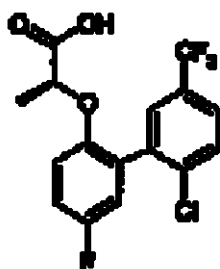
¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.08 (s, 1H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.03-7.23 (m, 2H), 6.9-6.97 (m, 1H), 4.43 (q, 1H), 1.24 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 371

Ejemplo 164

Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]oxo]-(2S)-propanóico, sal sódica

15



El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del ejemplo 161 paso (ii) y 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno. El producto se disolvió en acetonitrilo, se trató con hidróxido de sodio 1M y se evaporó para dar el compuesto del título. Rendimiento 0.07 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.31 (bs, 1H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.09-7.15 (m, 2H), 6.9-6.93 (m, 1H), 4.25 (q, 1H), 1.21 (d, 3H)

MS:APCI (-ve) 381

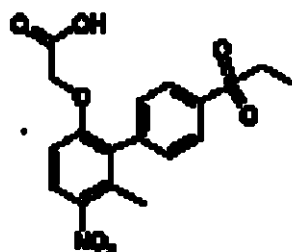
20

163

131
181

Ejemplo 165

Ácido [[4'-(etilsulfonil)-8-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



5

I) Ácido (2-bromo-3-metil-4-nitrofenoxi)acético, metil éster

Se agregó bromo (5.27g) en ácido acético (3ml) por gotas a una solución de 3-metil-4-nitrofenol (5.04g) e ácido acético (43ml) durante 45min, y luego se agitó por un adicional de 1h. El solvente fue evaporado, se agregó agua, se extrajo con éter, se secó (Na_2SO_4) y evaporó. El material crudo se disolvió en DMF (10ml), se agregó carbonato de potasio (8.79g), seguido de bromoacetato de metilo (3.37ml), y la mezcla se agitó a TA por 30min, y 60°C por 2h. La mezcla fue enfriada y vertida en una mezcla de EtOAc y agua. La fase orgánica fue separada, lavada con agua, carbonato de potasio acuoso y salmuera, secada (Na_2SO_4) y evaporada. El residuo fue recristalizado de tolueno/hexano. Rendimiento 1.6 g.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.88 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

(II) Ácido [[4'-(etilsulfonil)-8-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético, metil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 pero (II) usando el producto del paso (I) (1.78g), y ácido 4-(etilio)fenilborónico (1.6g). Rendimiento 2.60 g.

^1H NMR CDCl_3 : δ 8.02 (d, 1H), 8.0 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.2 (q, 2H), 2.25 (s, 3H) 1.36 (t, 3H)

(III) Ácido [[4'-(etilsulfonil)-8-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

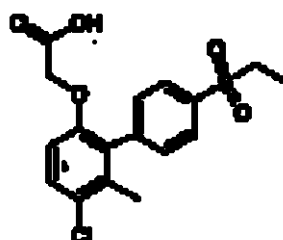
161

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 28 paso (vi) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.22 g.

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 13.16 (bs, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 4.8 (s, 2H), 3.38 (q, 2H), 2.14 (s, 3H) 1.16 (t, 3H)
MS: APCI (+ve): 412 ($M + \text{MeOH} + \text{H}^+$)

Ejemplo 100

Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]ox]acético



i) Ácido [[5-amino-4'-(etilsulfonil)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]ox]acético, metil éster

Se agregó Pd/C al 10% (0.15g) a una solución del producto del ejemplo 185 paso (ii) en EtOAc (20ml), se hidrogenó a TA y 3 bar (3×10^5 Pa) por 2h. La mezcla fue filtrada a través de celita y el filtrado fue evaporado para dar el compuesto del sub-título. Rendimiento 1.4 g.

^1H NMR CDCl_3 : δ 7.86 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.4 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.51 (bs, 2H), 3.18 (q, 2H), 1.86 (s, 3H) 1.34 (t, 3H)

ii) Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]ox]acético, metil éster

Se disolvió cloruro cuproso (0.16g) en acetonitrilo (6ml), se agregó isopentilammina (0.24ml), seguido de la adición por gotas de una solución del producto del paso (i) en acetonitrilo (6ml). La mezcla se agitó por 12h, se evaporó y purificó mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 30-50% de éteriohexano. Rendimiento 2.58 g.

173 183

¹H NMR CDCl₃: δ 7.87 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.19 (q, 2H), 2.09 (s, 3H) 1.35 (t, 3H)

III) Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-yl]ox]acético

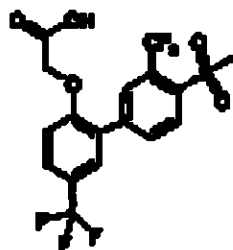
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 26 paso (vi) usando el producto del paso (II). Se purificó mediante RP/HPLC (MeCN/acNH₄Cl). Rendimiento 0.07 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.94 (d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.36 (q, 2H), 2.03 (s, 3H) 1.16 (t, 3H)

MS:APCI (+ve) 357 (M+MeOH+H⁺)

Ejemplo 167

Ácido [[4'-(metilsulfonil)-2',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-yl]ox]acético



I) 4-bromo-1-(metililo)-2-(trifluorometil)benceno

Se agregó nitrilo de isopentilo (0.67ml) por gotas a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)anilina (1.2g) y sulfuro de dimetilo (0.45ml) en acetonitrilo (12ml). La reacción se calentó lentamente a reflujo y luego fue sometida a reflujo hasta que la evolución de gas cesó. Los volátiles fueron evaporados, el residuo fue absorbido en sílica, y el producto fue eluido con isohexano. Rendimiento 0.8 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 7.58 (dd, 2H), 7.23 (d, 1H), 2.61 (s, 3H)

II) 4,4,5,5-tetrametil-2-[4-(metililo)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaboroleno

Se disolvieron Pd_2dba_3 (0.135g) y triclohexilfosfina (0.199g) en dioxano (20ml), y se agitó por 30min. Se agregaron secuencialmente acetato de potasio (0.867g), bis(pinacolato)diboro (1.65g) y el producto del paso (i), y la mezcla se calentó a 90°C por 3h. La reacción fue enfriada, evaporada, dividida entre éter y salmuera, separada, secada (Na_2SO_4) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 10% de éter/hexano. Rendimiento 0.695 g.

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 7.31 (d, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.3 (s, 12H)

10

iii) Ácido 2-bromo-4-(trifluorometil)fenoxiacético, 1,1-dimetil éster

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (i) usando 2-bromo-4-(trifluorometil)fenol.

15

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 6.8-7.83 (m, 3H), 4.65 (s, 2H), 1.45 (s, 9H)

iv) Ácido [[4'-(metilo)-2',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxiacético, 1,1-dimetil éster

20

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (ii) usando los productos de los pasos (ii) y (iii). Rendimiento 0.584 g. Se llevó al paso (v) sin caracterización.

25

v) Ácido [[4'-(metilsulfonil)-2',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxiacético, 1,1-dimetil éster

El producto del paso (iv) (0.584g) se disolvió en acetona acuosa al 50% (10ml), se agregó bicarbonato de sodio (0.94g), seguido de una solución de oxona (1.5g) en agua (ml) y se agitó por 3h. La reacción fue neutralizada con metabisulfito de sodio acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con carbonato de potasio acuoso, se secó (Na_2SO_4) y evaporó para dar el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0.32 g.

30

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.31 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.18 (dd, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 4.9 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 1.41 (s, 9H)

vi) **Ácido** **[[4'-(metilsulfonil)-2',5-bis(trifluorometil)]1,1'-bifenil]-2-il]oxalécico**

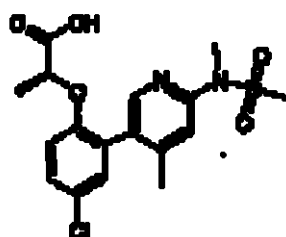
El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 26 paso (vi) usando el producto del paso (v). Rendimiento 0.2 g.

¹H NMR DMSO-d6: δ 8.33 (s, 1H), 8.3 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.36 (s, 2H)

MS/APCI (-ve) 441

Ejemplo 168

Ácido 2-[4-cloro-2-[4-metil-6-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]fenoxi]-(2S)-propanóico



i) **N-(5-bromo-4-metil-2-piridinil)metanosulfonamida**

Se disolvió 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (1.56g) en DCM (40ml), se agregó trimetilamina (1.4ml), seguida por cloruro de metanosulfonilo (1.9g) y la mezcla se agitó por 20min. La solución fue lavada con agua agua, secada (MgSO₄) y evaporada. El residuo se disolvió en THF, se trató con TBAF, se agitó por 18h y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 27% de EtOAc/hexano. Rendimiento 1.3 g. Se llevó al paso (ii) sin caracterización.

ii) **N-(5-bromo-4-metil-2-piridinil)-N-metilmetanosulfonamida**

El producto del paso (i) (2.23g), carbonato de potasio (2.33g) y yoduro de metilo (0.7ml) se agitaron en DMF (20ml) por 20h. La reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc, se sacó (MgSO₄) y evaporó. El residuo fue

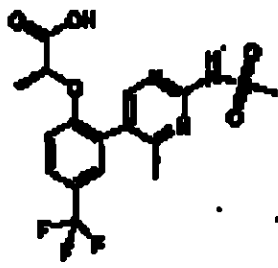
purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 30% de EtOAc/hexano. Rendimiento 1.5 g. Se llevó al paso (II) sin caracterización.

II) Ácido 2-[4-cloro-2-[4-metil-5-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]fenoxi]-(2S)-propanoico

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 155 usando el producto del paso (II) y el producto del ejemplo 151 paso (IV). Rendimiento 0.125 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.16 (s, 1H), 7.26-7.44 (m, 3H), 5.94 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.2 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 1.32 (d, 3H)
MS:APCI (-ve) 397

Ejemplo 160
Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico



I) N-(5-bromo-4-metil-2-pirimidinil)metanosulfonamida de potasio

Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0.75ml) a una solución de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (1.8g) en THF (80ml), seguido por la adición rápida por gotas de ter-butóxido de potasio 1M/THF (20ml). Después de 30min, el precipitado resultante fue filtrado y secado. Rendimiento 3.2 g.

¹H NMR DMSO-d₆: δ 8.13 (s, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)

II) N-(5-bromo-4-metil-2-pirimidinil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]metanosulfonamida

Se agregó [2-(Clorometoxi)etil]trimetilsilano (0.4ml) a una solución del producto del paso (I) en DMF (10ml) y se agitó por 20min. La mezcla fue

verde en agua, extraída con éter, lavada con salmuera, secada ($MgSO_4$) y evaporada. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 20% de EtOAc/hexano. Rendimiento 0.63 g.

- 9 ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.88 (s, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.59-3.64 (m, 5H), 2.63 (s, 3H), 0.9 (t, 2H), 0.0 (t, 9H)

10 **III) Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(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 148 paso (iv). Se llevó al paso (iv) sin caracterización.

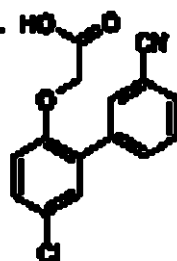
- 15 **IV) Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanóico**

El producto del paso (III) se trató con TFA (20ml) y se agitó por 20min. El TFA fue evaporado y el residuo fue purificado mediante RVMPLC (CH_3CN /acTFA).

20 ^1H NMR DMSO- d_6 : δ 8.84 (s, 1H), 7.77 (dd, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.14 (d, 5H), 5.04 (q, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.8 (s, 3H), 1.41 (d, 3H)
MS-APCI (-ve) 418

25 Ejemplo 170

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



108 / 107

(i) 5'-cloro-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (B) usando 3-yodobenzonitrilo y ácido 5-cloro-2-metoxifenil borónico.

Rendimiento 0.465 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.82 (1H, t), 7.71 (1H, dq), 7.62 (1H, dq), 7.51 (1H, t), 7.32 (2H, dd), 7.28 (1H, m), 6.93 (1H, d), 3.81 (2H, s)

(ii) 5'-cloro-2'-hidroxí-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

Se agregó una solución de tribromuro de boro (1M en diclorometano, 6ml) a una solución agitada del producto del paso (i) en diclorometano (10ml) a 0°C. Después de 15min, la mezcla se tibió hasta temperatura ambiente, se agitó por 16h, luego se virió en hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano, luego etilacetato, los orgánicos fueron combinados, secados y evaporados a presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía sobre sílica eluyendo con 30-70% de dietiléter/hexano. Rendimiento 0.415 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.83 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.68 (1H, d), 7.58 (1H, t), 7.25 (2H, m), 6.89 (1H, d), 6.00 (1H, s)

(iii) Ácido [(5-cloro-3'-cloro[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-acético, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (f) usando el producto del paso (ii). Rendimiento 0.60 g

¹H NMR CDCl₃: δ 7.80 (1H, s), 7.82 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.53 (1H, t), 7.28 (2H, m), 6.78 (1H, d), 4.52 (2H, s), 1.47 (10H, s)

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

El compuesto del título se preparó mediante el método del ejemplo 1 paso (iii) usando el producto del paso (iii). Rendimiento 0.265 g

109
109

^1H NMR DMSO- d_6 : δ 13.12 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.64 (1H, t), 7.43 (2H, m), 7.10 (1H, d), 4.78 (2H, s).

MS: APCI (-ve): 286

5 Datos Farmacológicos

Ensayo de Enlace de Ligando

El [^3H]PGD $_2$ se compró en Perkin Elmer Life Sciences con una actividad
10 específica de 100-210Ci/mmol. Todos los otros químicos fueron de grado analítico.

Células HEK que expresan rhCRTh2/G α 16 fueron mantenidas rutinariamente en DMEM que contiene 10% de Suero Bovino Fetal (HyClone), 1mg/ml de gentamicina, L-glutamina 2mM y 1% de amino ácidos no esenciales. Para la preparación de membranas, las células HEK
15 adherentes transfectadas fueron cultivadas para confluencia en dos láminas de cultivo de tejido de capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Los niveles máximos de expresión de receptor fueron inducidos mediante la edición de butirato de sodio 500mM por las 18 horas de cultivo. Las células
20 adherentes fueron lavadas una vez con solución salina amortiguada de fosfato (PBS, 50ml por lámina de célula) y despegadas mediante la edición de 50ml por lámina de célula de amortiguador de homogenización de membrana enfriado con hielo [HEPES 20mM (pH 7.4), ditioneitol 0.1mM, EDTA 1mM, fenil metil fluoruro sulfonilo 0.1mM y bacitracina 100 μ g/ml]. Las
25 células fueron pelletizadas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, re-suspendidas en la mitad del volumen original de amortiguador de homogenización de membrana fresco y fragmentado usando un homogenizador Polytron por 2 x 20 explosiones por segundo manteniendo el
30 tubo en hielo en todas las veces. Las células intactas fueron removidas mediante centrifugación a 220xg por 10 minutos a 4°C, y la fracción de membrana fue pelletizada mediante centrifugación a 90000xg por 30 minutos a 4°C. El pellet final fue re-suspendido en 4 ml de amortiguador de homogenización de membrana por lámina de célula usada, y se determinó el
35 contenido de proteína. Las membranas fueron almacenadas a -80°C en alícuotas adecuadas.

Todos los ensayos se realizaron en placas NBS de 96 agujeros blancas, de fondo claro Corning (Fisher). Antes del ensayo, las membranas de células HEK que contienen CRTh2 fueron recubiertas sobre lechos SPA PVT WGA (Amersham). Para el recubrimiento las membranas fueron incubadas con lechos a típicamente 25µg de proteína de membrana por mg de lechos a 4°C con agitación constante durante la noche. (Las concentraciones de recubrimiento óptimas se determinaron para cada lote de membranas). Los lechos fueron pelletizados mediante centrifugación (800xg por 7 minutos a 4°C), lavados una vez con amortiguador de prueba (HEPES 50mM pH 7.4 que contiene cloruro de magnesio 5mM), y finalmente re-suspendidos en amortiguador de prueba a una concentración de lecho de 10mg/ml.

Cada ensayo contenía 20µl de [³H]PGD₂ 6.25nM, 20µl de lechos SPA saturados de membrana ambos en el amortiguador de prueba, y 10µl de solución de compuesto o 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para la determinación del enlace no específico, Cayman chemical company). Los compuestos y DK-PGD₂ se disolvieron en DMSO y diluyeron en el mismo solvente a 100x la concentración final requerida. Se agregó amortiguador de prueba para dar una concentración final de 10% de DMSO (los compuestos estaban ahora a 10x la concentración final requerida) y esta fue la solución que se agregó a la placa de prueba. La placa de prueba se incubó a temperatura ambiente por 2 horas y contada en un contador de escintilación líquida Wallac Microbeta (1 minuto por agujero).

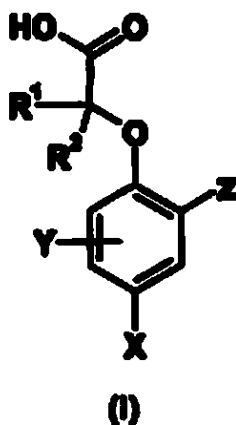
Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor de IC₅₀ de menos de (<) 10µM.

Específicamente, el ejemplo 9 tiene un pIC₅₀ = 7.4, el ejemplo 25 tiene un pIC₅₀ = 8.0, y el ejemplo 133 tiene un pIC₅₀ = 8.2.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

5



en la cual:

10

X es halógeno, ciano, nitró, $S(O)_nR^6$ o alquilo C_{1-4} , que esté sustituido por uno o más átomos de halógeno;

15

Y es seleccionado de hidrógeno, halógeno, CN, nitró, SO_2R^5 , OR^4 , SR^4 , SOR^5 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^5SO_2R^3$, $NR^5CO_2R^4$, NR^5COR^3 , alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^8$, en donde n es 0, 1 o 2;

20

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 sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitró, COR^9 , CO_2R^9 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^9CO_2R^9$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^9CONR^4R^5$, $NR^9SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados

25

30

Independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , R^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (en donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$.

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

10 0

R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, S, NR^6 y a su vez opcionalmente sustituidos por uno o más alquilo C_1-C_6 o halógeno;

15

R^3 representa cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , que puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (en donde n = 0,1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

20

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

25

0

R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al cual está 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 = 0,1 o 2), NR^6 , y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_1-C_6 ;

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

30

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-COalquiloC_{1-6}$, $CO_2alquiloC_{1-6}$, $CONR^6alquiloC_{1-6}$;

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

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

15

o

R^{10} y R^{11} 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 $n = 0, 1$ o 2), NR^6 , y a su vez opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-6} .

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es halógeno, ciano, nitró, $S(O)_nR^6$ o alquilo C_{1-6} , que está sustituido por uno más átomos de halógeno;

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es trifluorometilo, nitró, ciano o halógeno.

20

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el cual Y es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-3} .

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 e el cual Z es fenilo, piridinilo, pirimidilo, naftilo, quinolino, benzo[b]tienilo o benzofuranilo, cada uno opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definieron en la reivindicación 1.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el cual Z es fenilo opcionalmente sustituido con sustituyentes como se definieron en la reivindicación 1.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el cual, ambos R¹ y R² son hidrógeno o uno es hidrógeno y el otro es metilo o etilo, o ambos son metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de:

Ácido [(5-cloro-4'-(etilo)bifenil-2-il)ox]acético

Ácido [(5-cloro-4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il)ox]acético

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

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

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

Ácido (4-cloro-2-quinolin-8-ilfenox)acético,

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

20 Ácido 2'-(carboximetox)-5'-clorobifenil-4-carboxílico

Ácido [(5-cloro-4'-(metilsulfonil)bifenil-2-il)ox]acético

Ácido [(5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-metilbifenil-2-il)ox]acético

Ácido [(5-clorobifenil-2-il)ox]acético

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

25 Ácido [(4'-(metilo)-5-(trifluorometil)bifenil-2-il)ox]acético

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

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

Ácido (4-cloro-2-pirimidin-5-ilfenox)acético,

Ácido (2-[5-(aminosulfonil)piridin-2-il]-4-clorofenox)acético

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

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

Ácido (4-cloro-2-[2-(dimetilamino)pirimidin-5-il]fenox)acético

Ácido (4-cloro-2-(2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)fenox)acético

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

35 Ácido [2-[2-(benzlamino)pirimidin-5-il]-4-clorofenox]acético

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

Ácido (4-cloro-2-[2-[metil(metilsulfonil)amino]pirimidin-5-il]fenox)acético

- Ácido [[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético,
- 9 Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido 2-[[5-cloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-propanóico
- Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2R)-propanóico,
- 10 Ácido 2-[[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-propanóico,
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-2-metil-
- 15 propanóico,
- Ácido 2-[[4'-(etilsulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-butanóico,
- Ácido [4-cloro-2-[2-[(metilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético
- 20 Ácido [4-cloro-2-[2-[(etilsulfonil)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-[acetil(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]-4-clorofenoxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonil)-5-fluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonil)-4,5-difluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonil)-3,5-difluoro-2'-metil](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 25 Ácido [2-(2-amino-5-metil-3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-amino-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-hidroxil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 30 Ácido [[2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',5-bis(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-fluoro-2'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-cloro-2'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- 35 Ácido [[2',5-dimetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético

- Ácido [[4'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[[[etilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-metil-4'-[[[metilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[[[ciclopropilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-metil-4'-[[[propilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético,
- Ácido [[2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(aminocarbonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-ciano-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-2'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',5'-difluoro-4'-metoxi-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-fluoro-4'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-metoxi-2'-metil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-benzo[*b*]furan-3-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-(2-benzofuranil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-(1,3-benzodioxol-5-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-etil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)](1,1'-4',1''-terfenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2',3'-dicloro-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-(5-metoxi-2-naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-(etiloxi)-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-acetil-5-(trifluorometil)](1,1'-bifenil)-2-il]oxi]-acético

147
197

- Ácido [2-(2-cloro-5-metil-4-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
Ácido [[3'-(aminosulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
Ácido [2-(6-quinolinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
Ácido [[3'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
5 Ácido [2-[4-metil-5-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético,
Ácido [[2'-metil-5'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 3-metil éster
10 Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, 2-metil éster
Ácido [[5-(trifluorometil)][1,1':4',1"-terfenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[3'-fluoro-2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[2'-nitro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético,
15 Ácido [[2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[3'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[5-(trifluorometil)][1,1':3',1"-terfenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico, 4-metil éster
20 Ácido [[4'-nitro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[5-(trifluorometil)-3'-[(trifluorometil)ilo][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[5-(trifluorometil)-4'-[(trifluorometil)ilo][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[4'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[4'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
25 Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[3'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [2-(3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
Ácido [[2'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[2'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
30 Ácido [[3'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[3'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[3'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[4'-propoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
35 Ácido [2-(2-amino-4-metil-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
Ácido [[4'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
Ácido [[4',5-bis(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

- Ácido [2-(2-Naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[4'-(1-pirrolidinilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(fenilmetil)amino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- 5 Ácido [[4'-[(2,2,2-trifluoroetil)amino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(5-metil-2-tiazolil)amino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- 10 Ácido [[4'-[(fenilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(dietilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(aminosulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- 15 Ácido [[4'-[(metilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tetrazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 20 Ácido [2-[4-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio
- Ácido [2-[2-(3-hidrox-1-azetidilil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 25 Ácido [2-[4-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- 30 Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-[(dimetilamino)sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxycarbonil)amino]-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- 35 Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

- Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-[(dimetilamino)sulfoni]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfoni)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfoni)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[2',5-dicloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfoni]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfoni)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-2'-fluoro-4'-(metilsulfoni)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[4'-(1-azetidínilsulfoni)-5-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[5-cloro-2'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico,
- Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[5-ciano-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica
- Ácido 2-[(2',4'-dicloro-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico, sal sódica
- Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-4'-(metilsulfoni)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanóico,
- Ácido [[4'-(etilsulfoni)-6-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfoni)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido [[4'-(metilsulfoni)-2',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido 2-[4-cloro-2-[4-metil-6-[metil(metilsulfoni)amino]-3-piridinil]fenoxi]-(2S)-propanóico
- Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfoni)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanóico
- Ácido [[5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
y sales farmacéuticamente aceptables de este.

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

s

s