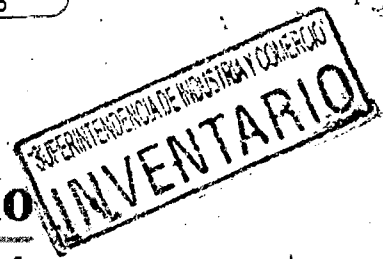




Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



of a

P.C.T

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-25722

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO **"DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO
4-SUSTITUIDOS"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07C 233/87**

71. SOLICITANTE **ARRAY BIOPHARMA INC.**

DOMICILIO **BOULDER, ESTADO DE COLORADO,
ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA**

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

22. BOGOTÁ, D.C.

12 MAR 2009

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722-00000-0000

Fecha: 2009-03-12 16:17:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

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: **ARRAY BIOPHARMA INC.**

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Boulder, Estado de Colorado, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

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

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: DOHERTY, George y COOK, Adam.

Dirección: 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/076378

Fecha: 21/08/07

Publicación Internacional No. WO 2008/024746 A1

Fecha: 28/02/08

⑥

Título (54)

"DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOS"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07C 233/87

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US
US

(32) Fecha

21/08/06
13/10/06

(31) Número de Solicitud

60/839,018
60/851,385

⑨

Comprobante de Pago No. 09-17,030

Fecha: 3 de Marzo de 2009

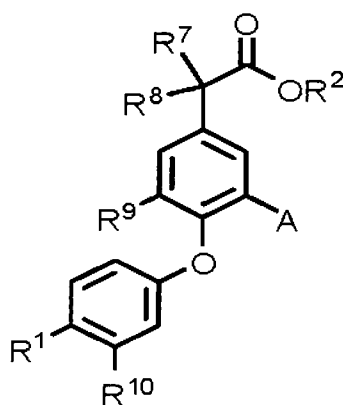
10

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 el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional, publicación y opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



(I)

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-025722- -00000-0000

Fecha: 2009-03-12 16:17:34 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 17,030
FECHA : MARZO 3 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	97134951	03/03/2009	14,564,760.00

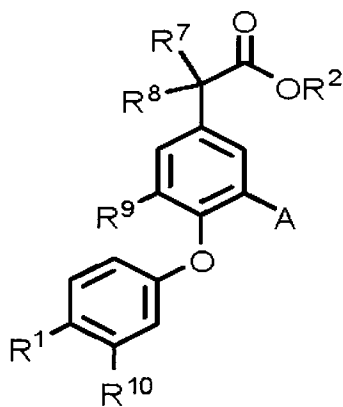
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



(I)

ANEXO

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


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2006-07-18-452
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

PODER

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Dado y firmado este día 22 de junio de 2006.

(firma: ilegible)

John R. Moore

Vicepresidente y Asesor Legal General

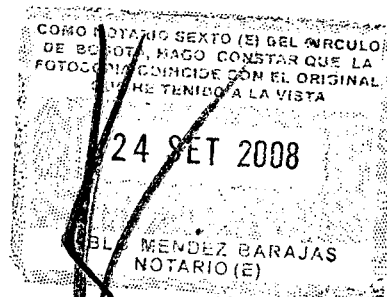
Array BioPharma Inc.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

(firma: ilegible)

Mi comisión expira el 15 de octubre de 2007

Sello Notarial.



Sello

APOSTILLA

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

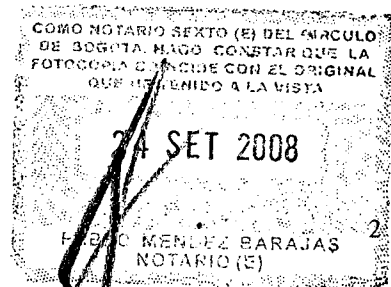
1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. ha sido firmado por Susan E Elseberry
3. actuando como Notario Público, Estado de Colorado
4. lleva el sello/estampilla de Susan E Elseberry, Notario Público, Estado de Colorado

CERTIFICADO

5. en Denver, Colorado
 6. este día 28 de junio de 2006
 7. por Ginette Dennis, Secretario de Estado, Estado de Colorado
 8. Certificado No. 119914
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Sello del Estado de Colorado

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 18 de julio de 2006, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2006 JUL 21 P 12:13

JEFES DE ORGANIZACIONES
BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

466642
Anita Escobar
CUBA DIRIGIDA AL MARTEL EN EL
DOCUMENTO DE EMPEPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SERVID (S) DEL CIRCULO
DE BOGOTA. HAY QUE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL
QUE SE ENTREGA A LA VISTA
24 SET 2008
PABLO MENJES JARAJAS
NOTAS. O (S)



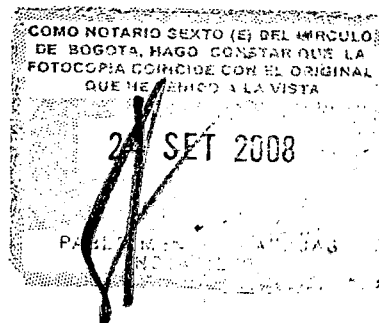
APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 October 1961)

1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by SUSAN E ELSBERRY
3. acting in the capacity of Notary Public, State of Colorado
4. bears the seal/stamp of the SUSAN E ELSBERRY, Notary Public, State of Colorado

CERTIFIED

5. at Denver, Colorado
6. this 28th day of June, 2006
7. By GINETTE DENNIS, Secretary of State, State of Colorado
8. Certificate Number 119914.
9. (OFFICIAL SEAL)
10. Signature:

GINETTE DENNIS



Los abajo firmados,

Array BioPharma Inc. Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del con domicilio en Estado de Delaware, E.U.A

3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

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.

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

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA 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.

Dado y firmado el 22 de Junio, 2006

The undersigned,

Array BioPharma Inc. A Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware domiciled at United States of America.

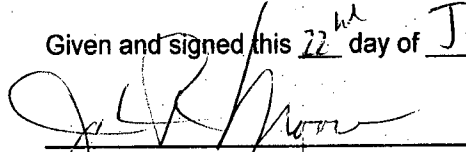
3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301

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

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

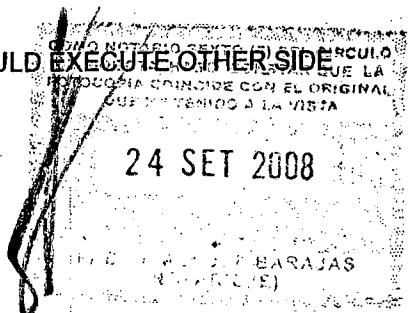
We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of June, 2006


John R. Moore
Vice President & General Counsel
Array BioPharma Inc.

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

24 SET 2008


NOTARIO
CALLE 72 NO. 5-83, PISO 6
BOGOTÁ, COLOMBIA
CÓDIGO DE BARRAS
(E)

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estado de Colorado {ss
 Condado de Boulder
 Hoy 22 de Junio de 2006 compareció
 John R. Moore, a quien conozco y
 de quien me consta que firmó el anterior documento,
 y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
 él es Vicepresidente Y asesor General
 de Array BioPharma Inc.,
 la compañía nombrada en
 el documento que antecede, una sociedad
 debidamente organizada y existente conforme a las
 leyes del Estado de Delaware
 , domiciliada en la ciudad de Boulder
 Condado de

Estado de Colorado, Estados Unidos de América
 legalmente constituida para un período de duración
 que aún no ha terminado, que ejerce su objeto
 social; conforme a las leyes del Estado de

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

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
 incorporación firmados en Boulder

Estado de Colorado, con fecha 21 de Nov. 2000
 certifica que de conformidad con la legislación de
 dicho Estado la anterior declaración juramentada es
 prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
 versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

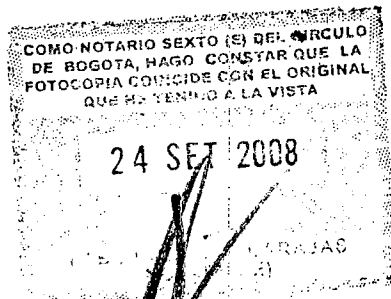
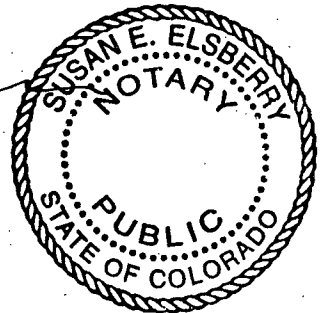
State of Colorado {ss
 County of Boulder
 On this 22 day of June 2006
 personally John R. Moore
 came
 to me known, and known to me to be the person who
 signed the foregoing instrument, who being by me
 duly sworn did depose and say that he is the Vice
 President, General Counsel of Array BioPharma Inc.
 the company named
 within, a Corporation organized and existing under
 the laws of the State of
 domiciled at the City of Boulder
 County of Boulder State Co of
 United States of America

, legally constituted for a period
 of tenure not yet expired, which exercises its
 corporate purposes according to the laws of the State
 of Delaware; 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
 Boulder, State of Colorado, under date of
 November 21, 2000, 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.

Marian E. Elsberry

My Commission Expires
 October 15, 2007

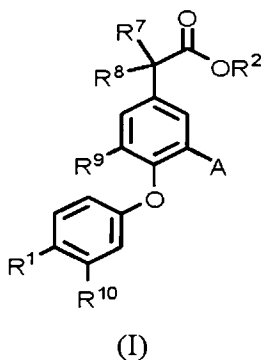


(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: C07C 233/87	
(22) Fecha de solicitud: 12-03-09				(71) Solicitante(s): ARRAY BIOPHARMA INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es): DOHERTY, George y COOK, Adam.	
	60/839,018	21-08-06	US		
	60/851,385	13-10-06	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 28-02-08	
Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-07				N° publicación: WO 2008/024746 A1	
No. de solicitud: PCT/US2007/076378					
(54) Titulo: DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOS					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula general (I):



o una sal del mismo, donde:

R¹ es Ar¹-L¹-W-L²;

L² es -(CR^cR^d)_m;

W es -CONR^{3a}- o -NR^{3b}CO-;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

L¹ es -(CR^aR^b)_n-, -(CH=CH)- o -O(CR^aR^b), a condición de que cuando W es -NR³CO- entonces L¹ no es -(CH=CH)-;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi,

a condición de que cuando Ar¹ es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

R² es H, C₁-C₆ alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o CHR^e(CH₂)_qR^f;

q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h, en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄

alquilo o R^9 y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, H, F, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R⁵ es C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, hetAr¹ o Ar²;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, NH(C₁-C₆ alquilo), N(C₁-C₆ alquilo)₂, Ar³ o hetAr²;

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b}, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

Ar³ es como se define para Ar²;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, metilo o F;

R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es H o F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

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

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 12-03-09

(51) Clasificación Internacional: C07C 233/87

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC.**

(72) Inventor(es): DOHERTY, George y COOK, Adam.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/839,018	21-08-06	US
	60/851,385	13-10-06	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **28-02-08**

Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-07

N° publicación: **WO 2008/024746 A1**

No. de solicitud: **PCT/US2007/076378**

(54) Título: **DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOS**

AA

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12-03-09

(51) Clasificación Internacional: C07C 233/87

(71) Solicitante(s): **ARRAY BIOPHARMA INC.**

(72) Inventor(es): DOHERTY, George y COOK, Adam.

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

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/839,018	21-08-06	US
	60/851,385	13-10-06	US

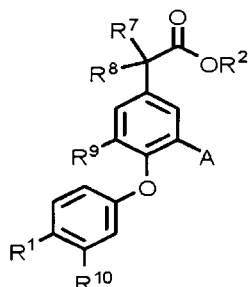
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 21-03-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 21-08-07
No. de solicitud: **PCT/US2007/076378**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **28-02-08**

No. Publicación : **WO 2008/024746 A1**



(I)

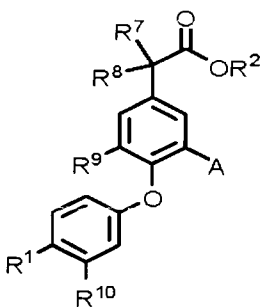
(54) Título:

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOS

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o una sal del mismo, donde:

R¹ es Ar¹-L¹-W-L²;

L² es -(CR^cR^d)_m;

W es -CONR^{3a}- o -NR^{3b}CO-;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

L¹ es -(CR^aR^b)_n-, -(CH=CH)- o -O(CR^aR^b), a condición de que cuando W es -NR³CO- entonces L¹ no es -(CH=CH)-;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a, R^b, R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

Ar¹ es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi,

a condición de que cuando Ar¹ es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

R² es H, C₁-C₆ alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o CHR^e(CH₂)_qR^f;

q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h, en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, H, F, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R⁵ es C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, hetAr¹ o Ar²;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, NH(C₁-C₆ alquilo), N(C₁-C₆ alquilo)₂, Ar³ o hetAr²;

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b}, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

Ar³ es como se define para Ar²;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, metilo o F;

R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es H o F.

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

To:

VIKSINIS HARRIS & PADYS
Attn. Harris, Robert J.
7900 International Drive, Suite 870
Bloomington, MN 55425
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

23/01/2008

Applicant's or agent's file reference

02020.027W01

RECEIVED

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2007/076378

JAN 31 2008

International filing date
(day/month/year)

21/08/2007

Applicant

ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the International application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the International application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Sandrine Parriche

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 02020.027W01	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2007/076378	International filing date (day/month/year) 21/08/2007	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 21/08/2006
Applicant ARRAY BIOPHARMA, INC.		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

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

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

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

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

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

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

4. With regard to the **title**,

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

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/076378

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07C233/87 C07C255/57 C07C307/06 C07C311/06 C07C311/19
C07C317/14 C07D213/81 C07D213/82 C07D333/16 A61K31/18
A61K31/435 A61K31/165 A61K31/77 A61K31/381 A61K31/10

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C C07D A61K A61P

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

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

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/058164 A (TULARIK INC [US]) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application claim 21 table 1 -----	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 January 2008

Date of mailing of the international search report

23/01/2008

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Götz, Gerhard

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/076378

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/076378

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 16 and 17 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
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 allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers 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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/076378

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004058164 A	15-07-2004	AU 2003297398 A1	22-07-2004
		BR 0317591 A	22-11-2005
		CA 2511214 A1	15-07-2004
		CN 1767823 A	03-05-2006
		EP 1585511 A2	19-10-2005
		IS 7907 A	22-06-2005
		JP 2006516143 T	22-06-2006
		KR 20050111314 A	24-11-2005
		MX PA05006701 A	30-03-2006

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
28 February 2008 (28.02.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/024746 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 233/87 (2006.01) C07D 333/16 (2006.01)
C07C 255/57 (2006.01) A61K 31/18 (2006.01)
C07C 307/06 (2006.01) A61K 31/435 (2006.01)
C07C 311/06 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)
C07C 311/19 (2006.01) A61K 31/77 (2006.01)
C07C 317/14 (2006.01) A61K 31/381 (2006.01)
C07D 213/81 (2006.01) A61K 31/10 (2006.01)
C07D 213/82 (2006.01)

(74) Agent: **HARRIS, Robert J.**; Viksnins Harris & Padys, US
Customer No. 58, 857, 7900 International Drive, Suite 870,
Bloomington, Minnesota 55425, (US).

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

(21) International Application Number:

PCT/US2007/076378

(22) International Filing Date: 21 August 2007 (21.08.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/839,018 21 August 2006 (21.08.2006) US
60/851,385 13 October 2006 (13.10.2006) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **ARRAY
BIOPHARMA, INC.** [US/US]; 3200 Walnut Street, Boul-
der, Colorado 80301 (US).

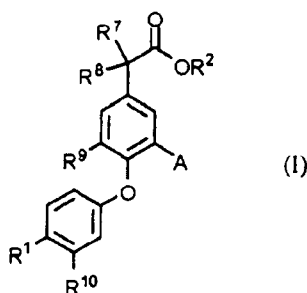
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **DOHERTY,
George** [US/US]; 1830 Keota Lane, Superior, Colorado
80027 (US). **COOK, Adam** [US/US]; 5983 Star View
Drive, Broomfield, Colorado 80020 (US).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(54) Title: 4-SUBSTITUTED PHENOXYPHENYLACETIC ACID DERIVATIVES



(57) Abstract: Compounds of Formula (I): in which R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ and A have the meanings given in the specification, are DP2 receptor modulators useful in the treatment of immunologic diseases.

WO 2008/024746 A1

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2007/076378

International filing date (day/month/year)
21.08.2007

Priority date (day/month/year)
21.08.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07C233/87 C07C255/57 C07C307/06 C07C311/06 C07C311/19 C07C317/14 C07D213/81 C07D213/82
C07D333/16 A61K31/18 A61K31/435 A61K31/165 A61K31/77 A61K31/381 A61K31/10 A61P29/00 A61P37/08

Applicant
ARRAY BIOPHARMA, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Götz, Gerhard

Telephone No. +49 89 2399-8105



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/076378

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/076378

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 16, 17

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 16, 17 relate to the following subject matter which does not require an international search (*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 (*specify*):

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

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

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

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

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

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

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

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2007/076378

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-20</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-20</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-15,18-20</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

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

1. Claims 16 and 17 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT.

Re Item V

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

D1: WO 2004/058164 A (TULARIK INC [US]) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application

1. Claims 16 and 17 relate to a subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(iv)/67.1(iv) PCT. The patentability can also be dependent 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 claims to a product, in particular substances or compositions for use in a first or further medical treatment.

2. D1 discloses compounds having the same pharmacological and biological activity, namely the modulation of DP2 receptors. Due to this activity the compounds are useful in the treatment and prevention of allergic diseases and immunological diseases.

The compounds of D1 differ from the claimed compounds by the substituent -N(-R¹⁰)-Y-R² in ortho-position of the variable "X". In the examples of D1 this substituent represents a -NH-S(O)₂-R-Group and "X" represents an oxygen-atom.

The claimed compounds do not have any substituent at this position.

Novelty of the claimed compounds is thus given.

The present application does therefore meet the criteria of Article 33(1) PCT,

because the subject-matter of claims 1 to 14 (compounds) as well as claims 15 to 19 (pharmaceutical composition and medical uses) as well as claim 20 (process for their preparation) is considered to be new in the sense of Article 33(2) PCT over said prior art.

3. In view of D1 the underlying problem is to be defined by the provision of alternative compounds useful for the same purpose.

The alleged solution is represented by the compounds according to claim 1.

However, according to the statement on page 1 (see paragraph [0004]) "certain 4-substituted phenoxyphenyl acetic derivatives **bearing a particular substituent meta to the acetic acid moiety** are DP2 receptor modulators".

According to this statement a substituent at this position is obligatory and necessary for the intended biological activity.

However, the definition of "A" (which represents this substituent) includes hydrogen (see also example 42) which cannot be considered as being a "particular substituent".

It is thus evident and obvious that the scope of present claims 1 to 14 include compounds which do not show the wanted activity and which do thus not solve the underlying problem.

Furthermore, the only information given with regard to the biological activity is to be found on page 19 where a general statement tells that "all compounds disclosed herein had IC₅₀ values less than 1 micro molar"; no data are, however, given proving this statement.

Since the compounds of examples 1 to 89 include a compound (see example 42) which does not fulfill the structural requirement as stated in paragraph [0004] and since the general statement given on page 19 applies also to example 42 it is questionable if all compounds show indeed the wanted biological activity, since no data showing and proving the wanted biological activity are given.

In the absence of such verifiable data the underlying problem cannot be considered as being solved. In the absence of a solution of the underlying problem, however, an inventive step is missing.

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1 to 20 does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2007/076378

Possible steps after receipt of the international search report (ISR) and written opinion of the International Searching Authority (WO-ISA)

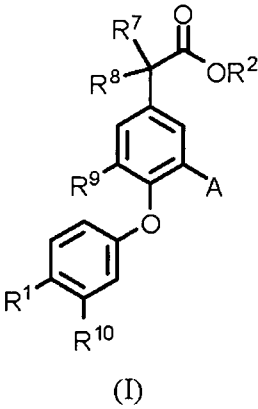
General information	For all international applications filed on or after 01/01/2004 the competent ISA will establish an ISR. It is accompanied by the WO-ISA. Unlike the former written opinion of the IPEA (Rule 66.2 PCT), the WO-ISA is not meant to be responded to, but to be taken into consideration for further procedural steps. This document explains about the possibilities.
Amending claims under Art. 19 PCT	Within 2 months after the date of mailing of the ISR and the WO-ISA the applicant may file amended claims under Art. 19 PCT directly with the International Bureau of WIPO. The PCT reform of 2004 did not change this procedure. For further information please see Rule 46 PCT as well as form PCT/ISA/220 and the corresponding Notes to form PCT/ISA/220.
Filing a demand for international preliminary examination	In principle, the WO-ISA will be considered as the written opinion of the IPEA. This should, in many cases, make it unnecessary to file a demand for international preliminary examination. If the applicant nevertheless wishes to file a demand this must be done before expiry of 3 months after the date of mailing of the ISR/ WO-ISA or 22 months after priority date, whichever expires later (Rule 54bis PCT). Amendments under Art. 34 PCT can be filed with the IPEA as before, normally at the same time as filing the demand (Rule 66.1 (b) PCT). If a demand for international preliminary examination is filed and no comments/amendments have been received the WO-ISA will be transformed by the IPEA into an IPRP (International Preliminary Report on Patentability) which would merely reflect the content of the WO-ISA. The demand can still be withdrawn (Art. 37 PCT).
Filing informal comments	After receipt of the ISR/WO-ISA the applicant may file informal comments on the WO-ISA directly with the International Bureau of WIPO. These will be communicated to the designated Offices together with the IPRP (International Preliminary Report on Patentability) at 30 months from the priority date. Please also refer to the next box.
End of the international phase	At the end of the international phase the International Bureau of WIPO will transform the WO-ISA or, if a demand was filed, the written opinion of the IPEA into the IPRP, which will then be transmitted together with possible informal comments to the designated Offices. The IPRP replaces the former IPER (international preliminary examination report).
Relevant PCT Rules and more information	Rule 43 PCT, Rule 43bis PCT, Rule 44 PCT, Rule 44bis PCT, PCT Newsletter 12/2003, OJ 11/2003, OJ 12/2003

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOS

RESUMEN, OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

5 Se describen compuestos de fórmula (I)

10



15

en la cual R¹, R², R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ y A tienen los significados dados en la descripción, que son moduladores del receptor de DP2 útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas.

20

DERIVADOS DE ÁCIDO FENOXIFENILACETICO 4-SUSTITUIDOSDESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de las solicitudes de Patente provisionales de Estados Unidos Serial No. 60/839,018, presentada en Agosto 21, 2006 y Serial No. 60/851,385 presentada en Octubre 13, 2006, las cuales están incorporadas en la presente en su totalidad por referencia.

[0002] La presente invención es concerniente con nuevos compuestos, con composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, con un proceso para la fabricación de los compuestos y con el uso de los compuestos en terapia. Más en particular es concerniente con ciertos derivados del ácido fenoxifenilacético 4-sustituidos útiles en el tratamiento y prevención de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica y otras enfermedades inflamatorias moderadas por prostaglandina D₂ (PGD₂).

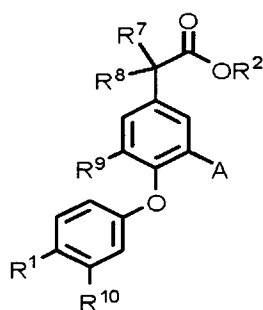
[0003] La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 2004/058164 revela *inter alia*, ciertos derivados de ácido fenoxifenilacético 2-sustituidos que modulan el receptor PGD₂-selectivo CRTH2 (molécula homóloga al receptor quimioatrayente expresada sobre células Th2), ahora denominado comúnmente como DP2. Se dice que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

[0004] Se ha encontrado que ciertos derivados de ácido

fenoxifenilacético 4-sustituídos que llevan un sustituyente particular meta a la porción de ácido acético son moduladores del receptor de DP2. Como se usa en la presente, el término "modulador" incluye antagonistas.

- 5 [0005] De acuerdo con un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I):

10



(I)

- [0006] O una sal del mismo, en donde:
- [0007] R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;
- 15 [0008] L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;
- [0009] W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;
- [0010] R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;
- [0011] L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^{3b}CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;
- 20 [0012] n y m son independientemente 0, 1 ó 2;
- [0013] cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el átomo al cual están anexados forman un anillo de ciclopropilo;
- [0014] Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está
- 25 sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF₃, CHF₂, CH₂F, SF₅, metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar¹ es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi,

5 [0015] a condición de que cuando Ar¹ es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

[0016] R² es H, C₁-C₆ alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o CHR^e(CH₂)_qR^f ;

[0017] q es 1 a 6;

10 [0018] R^e es H, metilo o etilo;

[0019] R^f es NR^gR^h, en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C₁-C₄ alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que
15 contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

[0020] A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe,
20 (1-4C)alquilo, ciclopropilo, H, F, Br, CH₂NH(1-4C alquilo), CH₂N(1-4C alquilo)₂, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me;

[0021] R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

[0022] R⁵ es C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo,
25 hetAr¹ o Ar²;

[0023] R^6 es C_1-C_6 alquilo, $NH(C_1-C_6$ alquilo), $N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, Ar^3 o $hetAr^2$;

[0024] $hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados
5 independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

10 [0025] $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C_1-C_4 alquilo;

[0026] Ar^2 es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo
15 de halógeno, CN , SF_5 , ciclopropilo, un grupo C_1-C_4 alquilo, un grupo C_1-C_4 alcoxi y un grupo fluoro C_1-C_4 alquilo;

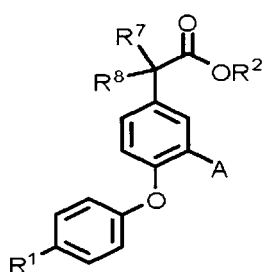
[0027] Ar^3 es como se define para Ar^2 ;

[0028] R^7 y R^8 son independientemente H , metilo o F ;

[0029] R^9 es H o metilo; y

20 [0030] R^{10} es H o F .

[0031] En ciertas realizaciones, el compuesto de fórmula **I** tiene la fórmula **Ia**

**Ia**

en donde:

- [0032] R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;
- [0033] L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;
- 10 [0034] W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;
- [0035] R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;
- [0036] L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^{3b}CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;
- [0037] n y m son independientemente 0, 1 ó 2;
- 15 [0038] cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el átomo al cual están anexados forman un anillo de ciclopropilo;
- [0039] Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes
- 20 seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , metilo, etilo, ciclopropilo, a condición de que cuando Ar^1 es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;
- [0040] R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $CHR^e(CH_2)_qR^f$;
- 25 [0041] q es 1 a 6;

- [0042] R^e es H, metilo o etilo;
- [0043] R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están
 5 unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C_1-C_6 alquilo;
- 10 [0044] A es CN, CH_2NH_2 , $CH_2NR^{4a}C(=O)R^5$ o $CH_2NR^{4b}SO_2R^6$, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo;
- [0045] R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;
- [0046] R^5 es C_1-C_6 alquilo, C_1-C_6 alcoxi, C_3-C_6 cicloalquilo, $hetAr^1$ o Ar^2 ;
- 15 [0047] R^6 es C_1-C_6 alquilo, $NH(C_1-C_6$ alquilo), $N(C_1-C_6$ alquilo) $_2$, Ar^3 o $hetAr^2$;
- [0048] $hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de
 20 fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;
- [0049] $hetAr^2$ es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin
 25 sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente de C₁-C₄ alquilo;

[0050] Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un
5 grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

[0051] Ar³ es como se define para Ar²;

[0052] R⁷ y R⁸ son independientemente H, metilo.

[0053] Se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la presente invención son moduladores de DP2 y son útiles en el
10 tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

[0054] Se apreciará que ciertos compuestos de acuerdo con la invención pueden contener uno o más centros de asimetría y pueden por consiguiente ser preparados y aislados en una mezcla
15 de isómeros tal como una mezcla racémica o en una forma enantioméricamente pura.

[0055] Se apreciará además que los compuestos de fórmula (I) o sus sales pueden ser aislados en forma de solvatos y así que cualquiera de tales solvato está incluido dentro del alcance de
20 la presente invención.

[0056] Los compuestos de fórmula I incluyen sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los compuestos de fórmula I también incluyen otras sales de tales compuestos que no son necesariamente sales farmacéuticamente
25 aceptables y que pueden ser útiles como intermediarios para la

preparación y/o purificación de compuestos de fórmula I y/o para separar enantiómeros de compuestos de fórmula I.

[0057] El término "halógeno" como se usa en la presente incluye F, Cl, Br e I.

5 [0058] Los términos "C₁-C₄ alquilo" y "C₁-C₆ alquilo" como se usan en la presente se refieren a un radical de hidrocarburo monovalente lineal o de cadena ramificada saturado de uno a cuatro o uno a seis átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no están limitados a,
10 metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, 2-metil-2-butilo, 3-metil-2-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-1-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-
15 pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,3-dimetil-2-butilo y 3,3-dimetil-2-butilo.

[0059] El término "heteroarilo" como se usa en la presente se refiere a un radical aromático monovalente de un anillo de 5-, 6- o 7 miembros. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen,
20 pero no están limitados a, piridinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo y pirrolilo.

[0060] El término "fluoro C₁-C₄ alquilo" como se usa en la
25 presente se refiere a un grupo C₁-C₄ alquilo, en donde uno o más

de los hidrógenos está reemplazado con un átomo de flúor. Ejemplos incluyen CF_3 , CH_2F , CHF_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$, CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $\text{CHF}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2$ y los semejantes.

5 [0061] El término " $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi" como se usa en la presente, se refiere a un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquiloxi. Grupos alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi e isobutoxi.

10 [0062] En una realización, W es $-\text{CONR}^{3a}-$. Un ejemplo de un valor particular para R^{3a} es hidrógeno. En una realización, W es $-\text{NR}^{3b}\text{CO}-$. En una realización R^{3b} es hidrógeno. En otra realización, R^{3b} es metilo. Ejemplos de valores particulares para W son CONH , NHCO y $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}$.

15 [0063] En una realización, L^1 es $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_n-$. Ejemplos de valores particulares para n son 0, 1 y 2.

[0064] En una realización, L^1 es un enlace.

20 [0065] En una realización, L^1 es $-(\text{CR}^a\text{R}^b)$. En ciertas realizaciones, R^a y R^b son hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^a es OH. En ciertas realizaciones, R^a y R^b junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilidina.

25 [0066] En una realización, L^1 es $-(\text{CR}^a\text{R}^b)_2$. En ciertas realizaciones, R^a y R^b son hidrógeno. En ciertas realizaciones, R^a y R^b junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilidina. En ciertas realizaciones,

R^a y R^b son anexados al mismo carbono. En otras realizaciones, R^a y R^b son anexados a diferentes átomos de carbono.

[0067] Ejemplos de valores particulares para L^1 son un enlace, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y ciclopropiliden CH_2 .

5 [0068] Un ejemplo adicional de L^1 incluye $\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$.

[0069] Ejemplos adicionales de L^1 incluyen grupos ciclopropilidina, que pueden ser representados por las siguientes estructuras:

10



[0070] En una realización, L^1 es $-\text{O}(\text{CR}^a\text{R}^b)-$. Una realización ejemplar es $-\text{OCH}_2-$.

[0071] Refiriéndose a L^2 , ejemplos de valores particulares para m son 0 y 1. Ejemplos de valores particulares para L^2 son un enlace y $-\text{CH}_2-$.

[0072] En ciertas realizaciones, la suma de m y n es 0, 1 y 2. Se hace mención particular de compuestos en los cuales la suma de m y n es 0 ó 2.

20 [0073] Ejemplos de valores para $-L^1-\text{W}-L^2-$ incluyen $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$, ciclopropiliden CH_2NHCO y $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$.

[0074] Ejemplos adicionales de valores para $-L^1-\text{W}-L^2-$ incluyen $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCO}-$ y $-\text{ciclopropilidin NHCO}-$.

25

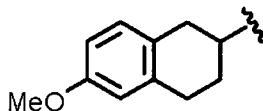
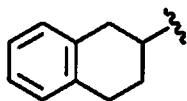
[0075] Valores particulares de $-L^1-W-L^2-$ son $-\text{CONH}-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$, ciclopropiliden CH_2NHCO , $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCO}-$ y $-\text{ciclopropilidin NHCO}-$.

5 [0076] En una realización, Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF_3 , OMe, Me y t-Bu.

[0077] En una realización, Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos
10 sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3 .

[0078] En una realización, Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de OMe, Me y t-Bu.

[0079] En una realización, Ar^1 es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo
15 que está sin sustituir o sustituido por OMe. En una realización particular, A es seleccionado de las estructuras:



20

[0080] Ejemplos de valores particulares para Ar^1 son naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-
25 trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-

trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-ter-butilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

5 [0081] En ciertas realizaciones, Ar^1 es seleccionado de naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo.

10 [0082] En ciertas realizaciones, Ar^1 es seleccionado de 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-ter-butilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo y 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

15 [0083] En una realización, A es CN.

[0084] En una realización, A es H.

[0085] En una realización, A es seleccionado de F, Br y Cl.

[0086] En una realización, A es seleccionado de (1-4C)alquilo. Ejemplos particulares incluyen metilo y etilo.

20 [0087] En una realización, A es ciclopropilo.

[0088] En una realización, A es seleccionado de CH_2NH_2 , $CH_2NH(1-4C \text{ alquilo})$ y $CH_2N(1-4C \text{ alquilo})_2$. Ejemplos particulares incluyen CH_2NH_2 y CH_2NMe_2 .

[0089] En una realización, A es tienilo. En una realización
25 particular, A es 2-tienilo.

[0090] En una realización, A es fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO₂Me. Ejemplos particulares incluyen fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

[0091] En una realización, A es CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵. Un ejemplo de un valor particular para R^{4a} es hidrógeno. En una realización, R⁵ es hetAr¹. Un ejemplo de un valor particular para un grupo heteroarilo representado por hetAr¹ es un grupo piridilo. Ejemplos de sustituyentes opcionales sobre el grupo heteroarilo son NH₂, Cl y pirrolidinilo.

10 [0092] En otra realización, R⁵ es C₁-C₆ alquilo; C₁-C₆ alcoxi; C₃-C₆ cicloalquilo; piridilo que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b} en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un
15 átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino; o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno.

[0093] Ejemplos de valores particulares para R⁵ son metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo o 4-fluorofenilo. Un ejemplo adicional de R⁵ es 6-dimetilaminopirid-3-ilo.

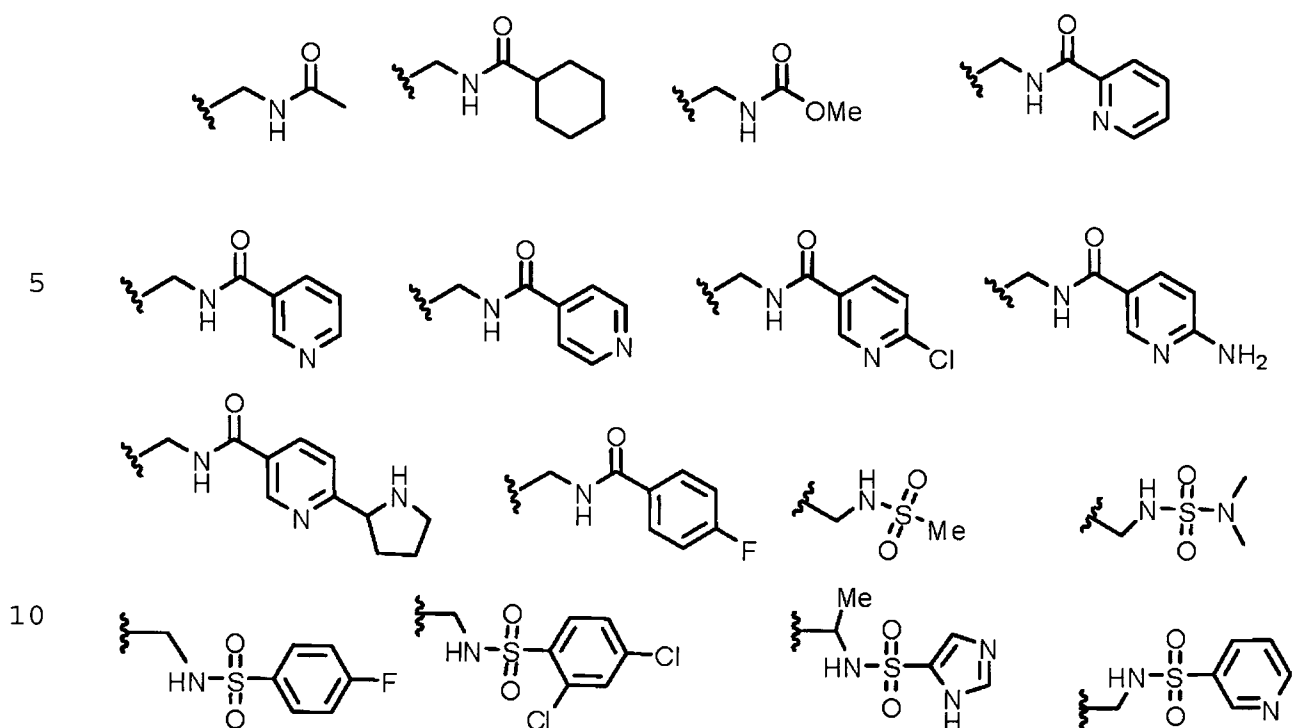
[0094] En una realización, A es CH₂NR^{4b}SO₂R⁶. Un ejemplo de un
25 valor particular para R^{4b} es hidrógeno. En una realización, R⁶

es hetAr^2 . Ejemplos de valores particulares para un grupo heteroarilo representado por hetAr^2 son un imidazolilo y un grupo piridilo. Ejemplos para sustituyentes opcionales sobre el grupo heteroarilo son $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, por ejemplo metilo.

5 [0095] En otra realización, R^6 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo), $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo)₂, un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo $\text{C}_1\text{-C}_3$ alquilo.

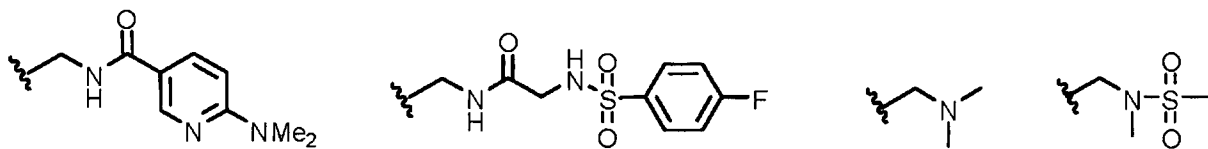
10 [0096] Ejemplos de valores particulares para R^6 son metilo, dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo y 1-metilimidazol-5-ilo. Un ejemplo adicional de R^6 es pirid-4-ilo.

[0097] Ejemplos de valores particulares para A son
 15 acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil-aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-ilamidometilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-
 20 dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo y pirid-3-ilsulfonamidometilo, que puede ser representado por las siguientes estructuras, respectivamente:



[0098] Se hace mención particular de acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonilaminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-diclorofenilsulfonamidometilo y pirid-3-ilsulfonamidometilo.

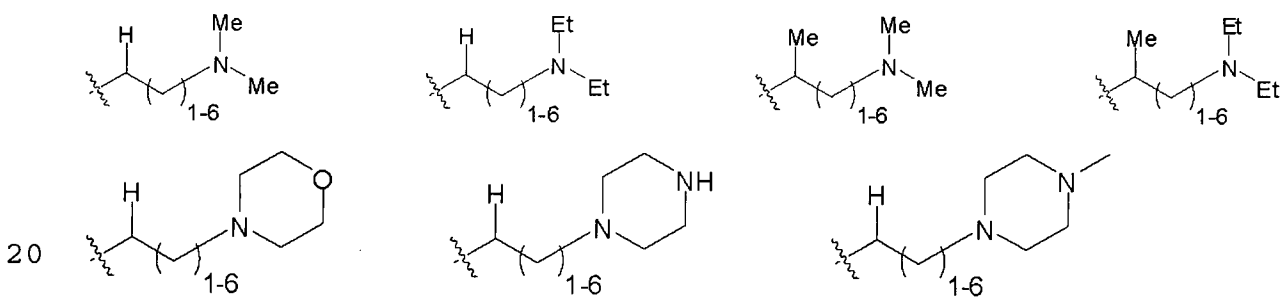
[0099] Valores particulares para A también incluyen 6-dimetilaminopirid-3-ilamidometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamidometilo, dimetilaminometilo y (N-metilmetilsulfonamido)metilo, que puede ser representado por las siguientes estructuras, respectivamente:



5 [00100] Ejemplos de valores particulares para R^2 cuando representa un grupo C_1 - C_6 alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo y t-butilo.

[00101] En una realización, R^2 es $CHR^e(CH_2)_qR^f$. Ejemplos de valores para R^e son hidrógeno y metilo. En una realización, R^f es di(1-4C)alquilamino, morfolino o piperazinilo opcionalmente sustituido con (1-4C)alquilo. Ejemplos de valores particulares para R^f son dimetilamino, dietilamino, morfolino, piperazinilo y 1-metilpiperazinilo. Ejemplos adicionales incluyen NH_2 y $NHMe$.

[00102] Ejemplos de valores particulares para R^2 cuando representa $CHR^e(CH_2)_qR^f$ son:

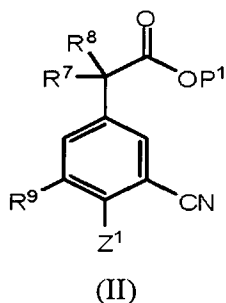


[00103] En una realización, R^2 es hidrógeno.

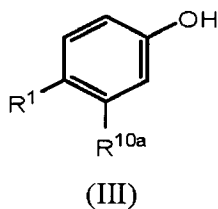
[00104] En una realización, ambos R^7 y R^8 son H. En ciertas realizaciones, R^7 es H y R^8 es metilo. En otras realizaciones, cada uno de R^7 y R^8 es metilo.

[00105] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo como se define anteriormente en la presente, que comprende:

- 5 [00106] (a) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es CN, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H o F, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula:

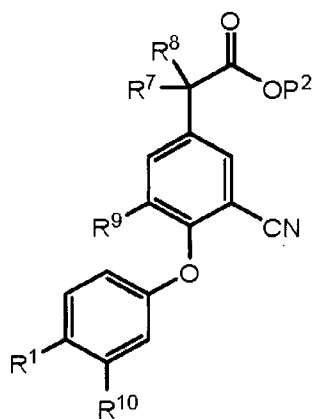


en la cual P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



en la cual R^{10a} es H o F en presencia de una base; o

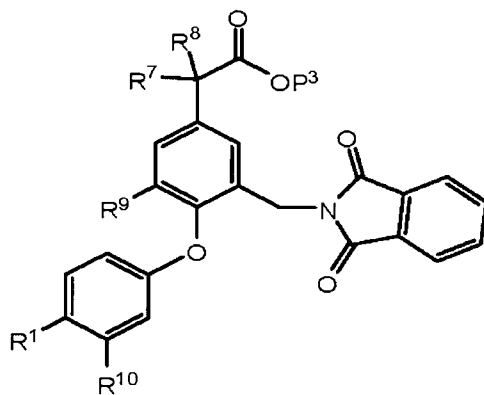
- [00107] (b) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $-CH_2NH_2$, R^{10} es H y R^7 y R^8 son independientemente H o Me, reducir
- 25 un compuesto correspondiente de fórmula (IV)



(IV)

en la cual P^2 es como se define para P^1 ; o

[00108] (c) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, escindir un compuesto correspondiente de fórmula (V)

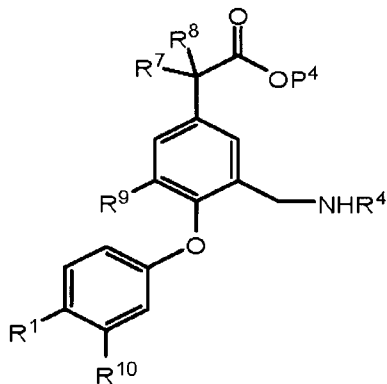


(V)

en la cual P^3 es como se define para P^1 ; o

[00109] (d) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $\text{CH}_2\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $\text{CH}_2\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me

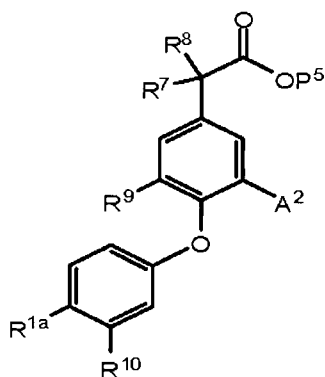
y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (VI)



(VI)

en la cual P^4 es como se define para P^1 ; con un compuesto de fórmula R^5COZ^2 o $R^6SO_2Z^3$, respectivamente, en las cuales Z^2 y Z^3 representa cada uno un átomo o grupo saliente; y

[00110] (e) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en la cual P^5 es como se define para P^1 , A^2 representa A o una

forma protegida del mismo y R^{1a} representa $H-X^a-L^2-$ en la cual X^a representa HN o $OC(=O)$ o un derivado reactivo del mismo; con un compuesto de fórmula (VIII)



en la cual X^b representa $C(=O)O$ o NH o un derivado reactivo del mismo; o

[00111] (f) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es
10 H, F o Cl, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



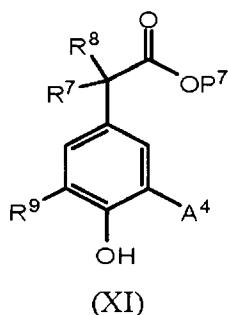
en la cual A^3 es H, F o Cl y P^6 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)



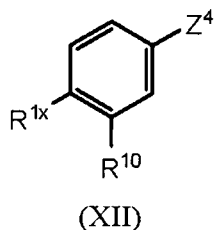
25 en donde E es un grupo extractor de electrones, en presencia de

una base; y si se desea remover el grupo extractor de electrones; o

[00112] (g) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es OMe o (1-4C)alquilo, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

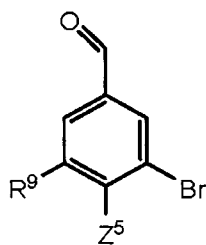


en la cual A^4 es OMe o (1-4C)alquilo, respectivamente y P^7 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



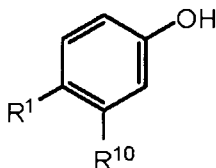
en presencia de una base, en la cual Z^4 representa un átomo o grupo saliente y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 ; o

[00113] (h) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es Br o ciclopropilo, R^7 y R^8 son H y R^{10} es H, acoplamiento de un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)



(XIV)

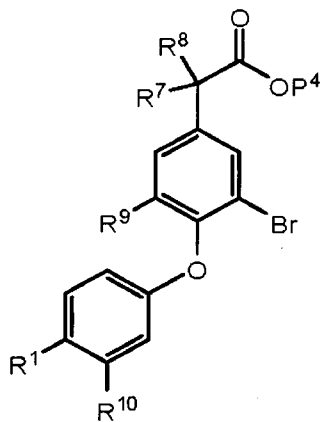
en la cual Z^5 es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula (XV)



(XV)

en presencia de una base, seguido por convertir el grupo carbonilo a un grupo carboxilo; o

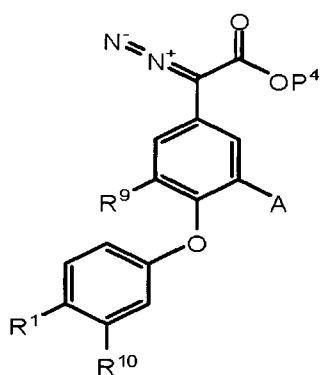
[00114] para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO_2Me , R^9 es H, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)



(XVI)

con un compuesto que tiene la fórmula A^5-ZnX , en presencia de un catalizador de paladio (0) o con un compuesto que tiene la fórmula $A^5B(OH)_2$ en presencia de una base y un catalizador de paladio (0), en donde A^5 es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO_2Me y x es un haluro; o

[00115] (j) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 es F, R^8 es H y R^{10} es H, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)

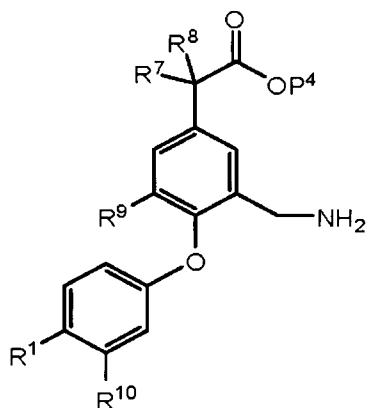


(XVII)

con fluoruro de hidrógeno;

[00116] (k) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $CH_2NH(1-4C \text{ alquilo})$ o $CH_2N(1-4C \text{ alquilo})_2$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula

5



10 con un aldehído que tiene la fórmula $\text{HC(O)}(1\text{-}4\text{C alquilo})$; y remover cualquier grupo o grupos protectores y si se desea, formar una sal.

[00117] Refiriéndose al proceso (a), el átomo o grupo saliente representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. El grupo protector carboxilo puede ser cualquier grupo protector carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores carboxilo incluyen grupos (1-6C) alquilo, tales como metilo, etilo y t-butilo. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio o una amina terciaria, tal como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. Solventes convenientes incluyen amidas, sulfóxidos y nitrilos, tal como DMF, DMSO o acetoneitrilo. La reacción puede ser efectuada a una temperatura

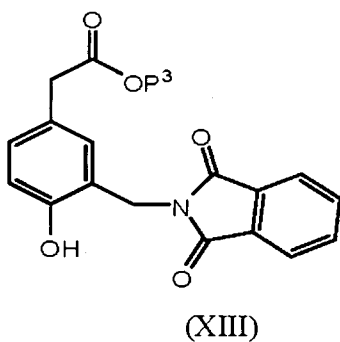
elevada, tal como en el intervalo de 50 a 150 °C.

[00118] Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o pueden ser preparados a partir del compuesto 3-halo correspondiente, tal como un compuesto de 3-bromo, mediante tratamiento con
5 CuCN.

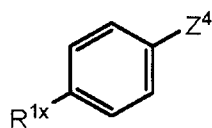
[00119] Refiriéndose al proceso (b), el compuesto de fórmula (IV) puede ser reducido mediante hidrogenación en presencia de un catalizador metálico del grupo VIII, tal como Ni Raney con metanol/amoníaco. La reacción se puede llevar a cabo a una
10 temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C.

[00120] Refiriéndose al proceso (c), el grupo dioxoisindolinilo puede ser escindido utilizando HBr y ácido acético o hidrazina.

[00121] Los compuestos de fórmula (V) pueden ser preparados
15 al hacer reaccionar un compuesto de fórmula (XIII)



con un compuesto de fórmula (XII)



(XII)

5 en presencia de una base, en la cual Z^4 representa un átomo o grupo saliente, tal como un átomo de flúor y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 , por ejemplo un grupo nitro que puede ser reducido a un grupo amino y luego acilado. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o
 10 carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio.

[00122] Compuestos de fórmula (IX) pueden ser preparado al hacer reaccionar ácido 4-hidroxifenilacético con 2-(hidroximetil)isoindolina-1,3-diona en presencia de un ácido
 15 sulfónico, tal como ácido metansulfónico y seguido si se desea por introducir un grupo protector P^3 .

[00123] Refiriéndose al proceso (d), el átomo o grupo saliente representado por Z^2 y Z^3 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. La reacción puede
 20 ser efectuada en presencia de una base, por ejemplo una amina terciaria tal como diisopropiletilamina o piridina. Solventes convenientes incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloruro de metileno. La reacción se puede ser llevada a cabo a una temperatura en el intervalo de 0 a 100 °C.

25 [00124] Refiriéndose al proceso (e), el acoplamiento del

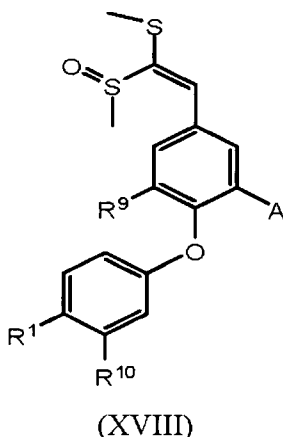
compuesto de fórmula (VII) con un compuesto de fórmula (VIII) puede ser efectuada utilizando condiciones de formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo al hacer reaccionar una amina con un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido. Un ejemplo de A^1 cuando representa una forma protegida de A es un grupo de fórmula $-CH_2NR^4P^6$ en la cual P^6 representa una grupo protector amina. El grupo protector amina puede ser cualquier grupo protector amina conveniente, por ejemplo como se describe en Greene & Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Ejemplos de grupos protectores amina incluyen grupos acilo y alcoxycarbonilo, tales como t-butoxycarbonilo (BOC).

[00125] Refiriéndose al proceso (f), ejemplos de grupos extractores de electrones incluyen NO_2 . En realizaciones en donde el grupo extractor de electrones es NO_2 , este grupo puede ser removido, si se desea, al reducir el grupo nitro a un grupo amino utilizando cualesquier condiciones de reducción convenientes (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguido por escisión del grupo amino (por ejemplo, mediante el tratamiento del compuesto amino con nitrito de isobutilo).

[00126] Refiriéndose al proceso (g), la base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. El grupo Z^4 representa un átomo o grupo saliente apropiado, tal

como un átomo de flúor y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 , por ejemplo un grupo nitro que puede ser reducido a un grupo amino y luego acilado.

[00127] Refiriéndose al proceso (h), el átomo o grupo saliente representado por Z^5 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio. Solventes convenientes incluyen sulfóxidos tales como DMSO. La reacción puede ser efectuada a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo de 50-100°C, por ejemplo a 85°C. El grupo carbonilo puede ser convertido a un grupo carboxilo mediante el tratamiento el producto de acoplamiento con metilsulfonilo/metiltiometano para proporcionar un intermediario que tiene la fórmula (XVIII)



seguido por convertir el intermediario (XVIII) al metil éster correspondientes después del tratamiento con HCl en metanol. El

éster puede ser convertido al ácido correspondiente bajo condiciones de hidrólisis estándar.

[00128] Refiriéndose al proceso (i), el haluro representado por X puede ser F, Cl o Br. Solventes convenientes incluyen éteres tales como THF o dioxano. Catalizadores de paladio (0) apropiados incluyen $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0). Una base conveniente, cuando el compuesto (XVI) se hace reaccionar con un reactivo de ácido borónico incluye DBU. La reacción puede ser efectuada a temperaturas elevadas, por ejemplo en el intervalo de 50-100°C, por ejemplo 60°C.

[00129] Refiriéndose al proceso (j), la reacción es efectuada convenientemente en presencia de una base de amina, por ejemplo piridina.

[00130] Refiriéndose al proceso (k), la reacción es efectuada convenientemente en presencia de una base, por ejemplo un hidruro tal como cianoborohidruro de sodio en un solvente de alcohol tal como metanol. La reacción es efectuada preferiblemente en presencia de una cantidad catalítica de ácido, por ejemplo ácido acético. La reacción es efectuada convenientemente a temperatura ambiente.

[00131] La habilidad de compuestos de prueba para actuar como moduladores de receptor de DP2 puede ser demostrada mediante el análisis descrito en el Ejemplo A.

[00132] Compuestos que son moduladores de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades o alteraciones moderadas por

PGD₂, por ejemplo, enfermedades o alteraciones asociadas con la sobreproducción o desregulación de PGD₂.

[00133] Como se usa en la presente, el término tratamiento incluye profilaxis también como tratamiento de una
5 condición existente.

[00134] Ejemplos de alteraciones o enfermedades que pueden ser tratadas con los compuestos de acuerdo con la invención incluyen enfermedades inmunológicas.

[00135] Ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen
10 enfermedades inflamatorias alérgicas, tal como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergias temporales, alergias de alimentos, hipersensibilidad al contacto (por ejemplo, sensibilidad a níquel), síndromes hiper-eosinofílicos y conjuntivitis alérgica.

[00136] Enfermedades o alteraciones adicionales que pueden ser tratadas con los compuestos de esta invención incluyen enfermedades de intestino inflamatorio tal como enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, ileítis y enteritis, vasculitis, síndrome de Behcet, psoriasis y dermatosis inflamatoria tales
20 como dermatitis, eccema, urticaria, patologías cutáneas virales tales como aquellas derivadas de papillomavirus humano, infección de HIV o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fungales y otras patologías cutáneas parasitarias y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales
25 como enfermedades de pulmón de hipersensibilidad, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica y los semejantes, enfermedades autoinmunes, tales como artritis (en los que se incluyen reumatoide y psoriática), lupus eritematoso sistémico, diabetes Tipo I, miastenia gravis, esclerosis múltiple, enfermedad de Graves, glomerulonefritis y los semejantes, rechazo de injerto (en los que se incluyen rechazo de aloinjerto y enfermedad de injerto-v-huésped), por ejemplo, rechazo de injerto de piel, rechazo de trasplante de órgano sólido, rechazo de trasplante de médula ósea, fiebre, alteraciones cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina pectoris, infarto al miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de arteria coronaria, restenosis, trombosis y estenosis vascular, alteraciones cerebrovasculares tal como lesión de cerebro traumática, accidente cerebrovascular, lesión de perfusión isquémica y aneurismo, cánceres del pecho, piel, próstata, cervix, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y sistema gastrointestinal (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático, fibrosis, enfermedad de tejido conectivo y sarcoidosis, condiciones genitales y reproductores tales como disfunción eréctil, alteraciones gastrointestinales tal como gastritis, úlceras, náusea, pancreatitis y vómito; alteraciones neurológicas, tales como Enfermedad de Alzheimer, alteraciones del sueño tales como insomnio, narcolepsia,

síndrome de apnea del sueño y síndrome de Pickwick, dolor, alteraciones renales, alteraciones oculares tal como glaucoma, enfermedades infecciosas, infecciones virales tales como HIV e infecciones bacterianas tales como sepsis, inflamación, rubor, congestión nasal y otitis media.

[00137] Así, otro aspecto de esta invención proporciona un método para el tratamiento de enfermedades o condiciones médicas en un mamífero moderadas por PGD2, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de fórmula I o una sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad efectiva para tratar o impedir dicha alteración.

[00138] La frase "cantidad efectiva" significa una cantidad del compuesto que, cuando es administrada a un mamífero en necesidad de tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o impedir una enfermedad, condición o alteración particular moderada por PGD2, (ii) atenuar, mejorar o eliminar cualquiera de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o alteración particular o (iii) impedir o retardar el inicio de uno o más síntomas de la enfermedad, condición o alteración particular descrita en la presente.

[00139] La cantidad de un compuesto de fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, la condición de enfermedad y sus severidad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero en necesidad de tratamiento, pero puede no obstante ser

determinada sistemáticamente por el experimentado en el arte.

[00140] Como se usa en la presente, el término "mamífero" se refiere a un animal de sangre caliente que tiene o está en riesgo de desarrollar una enfermedad descrita en la presente e
5 incluye, pero no está limitado a, conejillo de indias, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters y primates, incluyendo humanos.

[00141] Esta invención también proporciona compuestos de fórmula I para uso en el tratamiento de condiciones moderadas por PGD2.

10 [00142] Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la preparación de un medicamento para terapia, tal como para el tratamiento o prevención de condiciones moderadas por PGD2.

[00143] Los compuestos de la presente invención pueden ser
15 usados en combinación con uno o más fármacos adicionales, por ejemplo un compuesto anti-inflamatorio que trabaja por un mecanismo de acción diferente.

[00144] Los compuestos de la invención pueden ser administrados mediante cualquier ruta conveniente, por ejemplo
20 al sistema gastrointestinal (por ejemplo, rectal u oralmente), la nariz, pulmones, musculatura o vasculatura o transdérmicamente. Los compuestos pueden ser administrados en cualquier forma de administración conveniente, por ejemplo tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones,
25 suspensiones, jarabes, atomizaciones, supositorios, geles,

emulsiones, parches etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, portadores, modificadores del pH, endulzantes, agentes de volumen y agentes activos adicionales.

5 Si se desea administración parenteral, los compuestos serán estériles en una forma de solución o suspensión apropiada para inyección o infusión. Tales composiciones forman un aspecto adicional de la invención.

[00145] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención
10 proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en la presente. En una realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de fórmula (I) junto con un diluyente o portador
15 farmacéuticamente aceptable.

[00146] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

[00147] De acuerdo con un aspecto adicional, la presente
20 invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar una alteración inmunológica, como se define anteriormente en la presente.

[00148] Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los
25 ejemplos descritos posteriormente en la presente, a no ser que

se indique de otra manera todas las temperaturas son expuestas en grados Celsius. Los reactivos fueron comprados de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge y fueron usados sin purificación
5 adicional a no ser que se indique de otra manera. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (DCM, cloruro de metileno), tolueno y dioxano fueron comprados de Aldrich en botellas selladas Sure y usadas tal como se recibieron.

[00149] Las reacciones resumidas posteriormente en la
10 presente se realizaron en general bajo una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (a no ser que se afirme de otra manera) y solventes anhidros y los matraces de reacción estuvieron equipados comúnmente con septa de hule o caucho para la introducción de sustratos y reactivos vía
15 jeringa. El material de vidrio fue secado al horno y/o secado por calor.

[00150] Los espectros de RMN de ^1H fueron obtenidos como soluciones de CDCl_3 , CD_3OD , D_2O o d_6 -DMSO (reportadas en ppm), utilizando tetrametilsilano (0.00 ppm) o solvente residual
20 (CDCl_3 : 7.25 ppm; CD_3OD : 3.31 ppm; D_2O : 4.79 ppm; d_6 -DMSO: 2.50 ppm) como el estándar de referencia. Cuando se reportan multiplicidades de pico, las siguientes abreviaturas son usadas: s (singulete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ampliado), dd (doblete de dobletes), dt
25 (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando

CA

son dadas, son reportadas en Hertz (Hz)

Ejemplo A

Análisis de Inhibición de enlace de DP-2

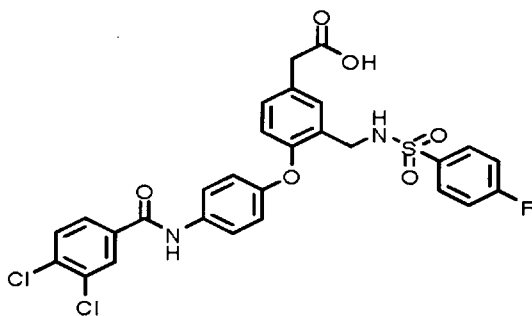
5 [00151] La secuencia de codificación de DP2 humano fue
introducida a la línea de célula leucémica humana K562 mediante
electroporación y clones estables que expresan DP2 fueron
obtenidos mediante división limitante seguido por teñido de
superficie celular con un anticuerpo monoclonal de rata
10 específico para DP2. Las membranas fueron preparadas a partir
de uno de estos clones que expresan DP2 y usadas para
determinar la habilidad de los compuestos de la presente
invención para inhibir el enlace de prostaglandina D2 (PGD₂) a
su DP2 receptor mediante el siguiente procedimiento. Membranas
15 (1.25 µg/cavidad) fueron mezcladas con PGD₂ ³H-marcado y varias
concentraciones de compuestos de prueba en 150 µL de solución
reguladora del pH de enlace (Tris-HCl 50 mM, pH 7.4, MgCl₂ 40
mM, albúmina de suero bovino al 0.1%, NaN₃ al 0.1%) en cajas de
polipropileno de fondo en U de 96 cavidades. Después de
20 incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, el
análisis fue transferido a una placa de filtración (#MAFB;
Millipore Corporation, Bedford, MA) y lavado tres veces con
solución reguladora del pH de enlace. La radioactividad fue
medida por un contador de centelleo (TopCount; PerkinElmer Life
25 Sciences, Boston, MA). El enlace no específico fue determinado

mediante incubaciones en presencia de PGD_2 sin marcar $1\ \mu\text{M}$ o $5\ \mu\text{M}$ de un antagonista de DP_2 conocido. Los valores de IC_{50} para inhibición de enlace son determinados para cada compuesto probado a partir del punto de inflexión de una curva logística de 4 parámetros estándar ajustada a los valores obtenidos. Todos los compuestos revelados en la presente tuvieron valores de IC_{50} menores de 1 micromolar.

Ejemplo 1

10 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético

15



[00152] Etapa A: el ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (7.0 g, 46 mmoles) fue diluido con ácido metansulfónico (100 ml) y enfriado a -10°C . Se agregó 2-(hidroximetil)isoindolin-1,3-diona (8.2 g, 46 mmoles) de porción en porción durante 15 mins. Se permite que la reacción se caliente a temperatura ambiente y es agitada durante toda la noche. La reacción fue vertida sobre hielo y agitada durante 1 hora. La mezcla de

reacción fue filtrada y enjuagada con agua. El material fue
secado por aire durante toda la noche y luego colocado bajo
alto vacío durante 5 horas. Luego el material fue tomado en DMF
utilizando calor para asegurar que todo el material estaba en
5 solución. Pequeñas cantidades de agua fueron agregadas hasta
que persistió un precipitado. La mezcla fue filtrada y el
material sólido correspondía a un material bis-alquilado. Se
agregó agua adicional para romper el ácido 2-(3-((1,3-
dioxoisindolin-2-il)metil)-4-hidroxifenil)acético que fue
10 filtrado y secado. Este material fue llevado a la siguiente
etapa sin purificación adicional.

[00153] Etapa B: El producto de la etapa A (6.7 g, 22 mmoles)
fue diluido con HBr (21 g, 258 mmoles) y ácido acético (20 ml).
La mezcla de reacción fue calentada a reflujo y agitada durante
15 toda la noche. Luego la mezcla de reacción fue enfriada a 0°C y
fue neutralizada con pelotillas de NaOH sólidas a pH ~10,
proporcionando una solución de ácido 2-(3-(aminometil)-4-
hidroxifenil)acético que fue usada en la siguiente etapa sin
purificación adicional.

20 [00154] Etapa C: Al ácido 2-(3-(aminometil)-4-
hidroxifenil)acético (3.9 g, 21.5 mmoles) se agregó Boc₂O
(5.40 g, 24.8 mmoles) en 30 ml de dioxano. Después de agitación
durante 4 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y
HCl 1N. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄ y concentrada.
25 El sólido fue tomado en cloruro de metileno mínimo, filtrado y

67

enjuagado con cloruro de metileno. El filtrado fue concentrado para dar 3.0 g de ácido 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acético como una espuma blanca.

[00155] Etapa D: El ácido 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acético (1.6 g, 5.69 mmol) fue diluido con THF (10 ml) y metanol (5 ml) seguido por la adición de TMSCHN₂ (14.2 ml, 28.4 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos y luego diluida con acetato de etilo y agua. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40S eluyendo con hexanos:acetato de etilo (4:1) produciendo 860 mg de aceite claro que mas tarde solidificó a 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo.

[00156] Etapa E: El 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo (200 mg, 0.677 mmol) fue diluido con ACN (2 ml) seguido por la adición de K₂CO₃ (206 mg, 1.49 mmol) y 1-fluoro-4-nitrobenceno (0.103 ml, 0.948 mmol). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo (a aproximadamente 82°C) y agitada durante 5 horas. Luego la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y agua. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40S eluyendo con hexanos/acetato

BB

de etilo (3:1) para producir 242 mg de 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-nitrofenoxi)fenil)acetato de metilo como un aceite claro.

[00157] Etapa F: El 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-
5 (4-nitrofenoxi)fenil)acetato de metilo (242 mg, 0.581 mmoles)
fue diluido con THF (3 ml) seguido por la adición de polvo de
Zn (38.0 mg, 0.581 mmoles). Aproximadamente 2 ml de cloruro de
amonio saturado fueron agregados gota a gota. Después de
agitación de la reacción durante 10 minutos, la mezcla de
10 reacción fue diluida con acetato de etilo y bicarbonato de
sodio saturado. Las capas fueron separadas y la capa orgánica
fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada para producir
225 mg de 2-(4-(4-aminofenoxi)-3-((ter-butoxicarbo-
nil)aminometil)fenil)acetato de metilo.

15 [00158] Etapa G: El 2-(4-(4-aminofenoxi)-3-((ter-
butoxicarbonil)aminometil)fenil)acetato de metilo (100 mg,
0.259 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno (3 ml)
seguido por la adición de cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (81.3
mg, 0.388 mmoles) y N,N-diisopropiletil amina (0.0451 ml, 0.259
20 mmoles). La reacción fue agitada durante 3 horas. La mezcla de
reacción fue diluida con cloruro de metileno y agua. Las capas
fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 ,
filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando
un dispositivo biotage 12i eluyendo con hexanos:acetato de
25 etilo (3:1) para producir 130 mg de 2-(3-((ter-

69

butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo.

[00159] Etapa H: El 2-(3-((ter-butoxicarbonil)aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo (130 mg, 0.232 mmoles) fue tratado con HCl (0.581 ml, 2.32 mmoles), Después de agitación durante 3 horas, el material fue concentrado para producir 100 mg de 2-(3-(aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de metilo.

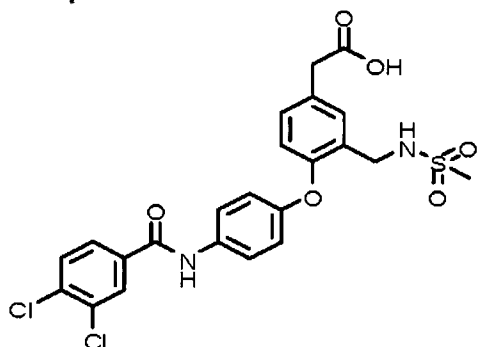
[00160] Etapa I: El producto de la etapa H (30 mg, 0.065 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno (1 ml) seguido por la adición de cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo (15 mg, 0.078 mmoles) y DIEA (0.024 ml, 0.14 mmoles). Después de agitación de la reacción durante 4 horas, la mezcla de reacción fue colocada directamente sobre una placa de talco preparativa de 0.5 mm y eluida con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir 30 mg de 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo.

[00161] Etapa J: El 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenil-sulfonamido)metil)fenil)acetato de metilo (40 mg, 0.065 mmoles) fue diluido con MeOH (1 ml) seguido por la adición de NaOH (0.32 ml, 1.3 mmoles). Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando una placa preparativa de 0.5

mm eluyendo con cloruro de metileno:MeOH:AcOH (90:9:1) para producir 12 mg del compuesto del título como un sólido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.1 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.8 (m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.2 (m, 3H), 6.85 (d, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.55 (s, 2H).

Ejemplo 2

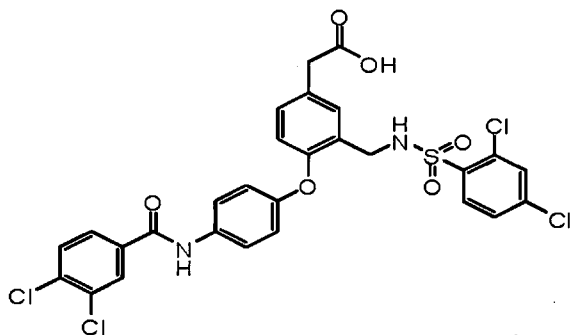
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



[00162] Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo en la etapa H con cloruro de metansulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 12.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 3

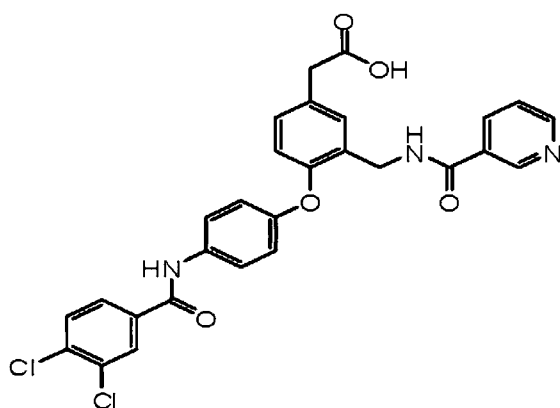
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((2,4-diclorofenilsulfonamido)metil)-fenil)acético



[00163] Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo en la etapa H con cloruro de 2,4-diclorobencil-1-sulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.1 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.60 (d, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.45 (s, 2H).

Ejemplo 4

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético



5

[00164] Etapa A: El 4-Aminofenol (1.9 g, 17 mmoles) fue diluido con DMF (40 ml) seguido por la adición de piridina (0.978) (1.4 ml, 17 mmoles) y cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (3.0 g, 14 mmoles) en 5 ml de DMF. Después de agitación durante 12 horas, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. La capa acuosa fue extraída una vez con acetato de etilo. Los orgánicos fueron combinados, lavados con 15 agua, salmuera, secados sobre MgSO₄, filtrados y concentrados sobre gel de sílice. El material fue purificado utilizando una columna biotage 40M eluyendo con hexanos:acetato de etilo (9:1) utilizando 2 litros y luego (60:40) 1 litro para producir 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)-benzamida (1.5 g, 37% de 20 rendimiento) como un sólido blanco.

[00165] Etapa B: El 2-(3-ciano-4-fluorofenilo)acetato de ter-butilo (2.0 g, 8.5 mmoles) y el producto de la etapa A (2.9 g, 10 mmoles) fueron diluidos con DMSO (22 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (1.4 g, 10 mmoles). La reacción 25 fue calentada a 125°C y agitada durante 12 horas. La mezcla de

reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso al 10%. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con carbonato de sodio acuoso al 10% dos veces más seguido por agua y salmuera.

5 El material orgánico fue secado sobre MgSO_4 , filtrado y concentrado. El material fue purificado utilizando una columna biotage 40M eluyendo con hexanos:acetato de etilo (8:2) para producir 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)-acetato de ter-butilo (2.5 g, rendimiento de 59%) como un
10 sólido blanco.

[00166] Etapa C: El producto de la etapa B (100 mg, 0.201 mmoles) fue diluido con amoníaco/metanol 7 N (10 ml), seguido por la adición de acetato de etilo (10 ml). Una vez que el material se disolvió, se agregó níquel Raney (1.72 mg, 0.0201
15 mmoles) y la reacción fue purgada tres veces con un globo de hidrógeno. Después de agitación durante 12 horas, la mezcla de reacción fue filtrada a través de un filtro GF/F y concentrada. El residuo fue purificado utilizando una columna biotage 12i eluyendo con cloruro de metileno: $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (90:9:1) para
20 producir el 2-(3-(aminometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (100 mg, rendimiento de 99.2%) como un aceite claro.

[00167] Etapa D: El producto de la etapa C (0.050 g, 0.997 mmoles) fue disuelto en 1 ml de DCM en un tubo de ensayo
25 pequeño. Se agregaron piridina (0.017 g, 0.219 mmoles) y

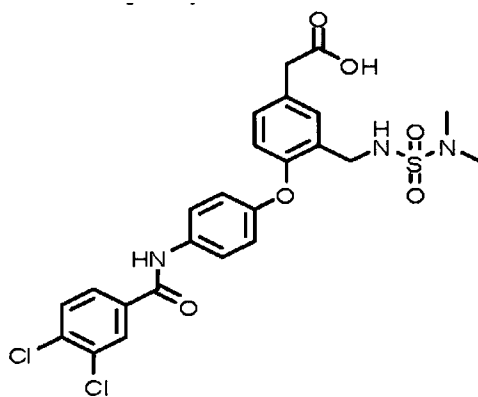
cloruro de nicotinoilo (0.0195 g, 0.110 mmoles) y la mezcla de reacción fue agitada durante 12 horas. Luego la mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno y agua. La capa de cloruro de metileno fue separada y cargada directamente sobre una columna biotage 12i eluyendo con cloruro de metileno:MeOH (95:5) para producir el 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)-acetato de ter-butilo (44 mg, rendimiento de 73%) como un aceite claro.

[00168] Etapa E: El producto de la etapa D (44 mg, 0.073 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno:TFA (1:1) y agitado durante 3 horas. La mezcla de reacción fue concentrada, tomada en éter y sonificada. El sólido fue filtrado, enjuagado con éter y secado bajo vacío para producir el compuesto del título (35 mg, rendimiento de 88%) como sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 8.75 (m, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.62 (s, 2H).

Ejemplo 5

20 Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((N,N-dimetilsulfamoilamino)metil)-fenil)acético

5



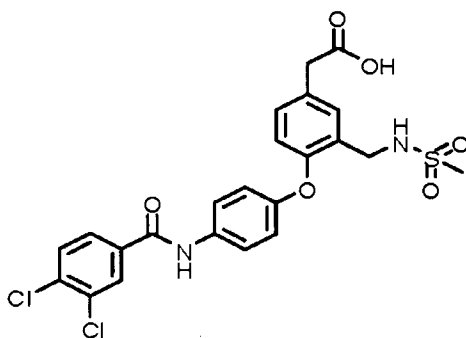
[00169] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de dimetilsulfamoilo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.05 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.75 (s, 6H).

15

Ejemplo 6

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético

20

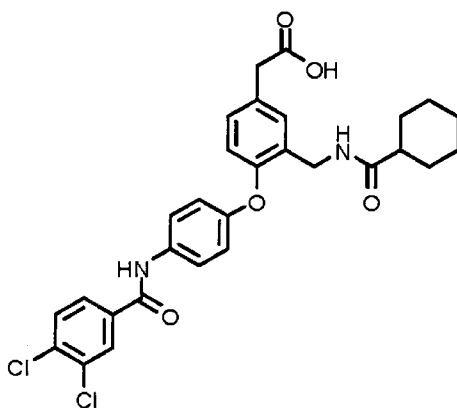


25

[00170] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de metansulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, d_6 -DMSO) 12.4 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (d, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 7

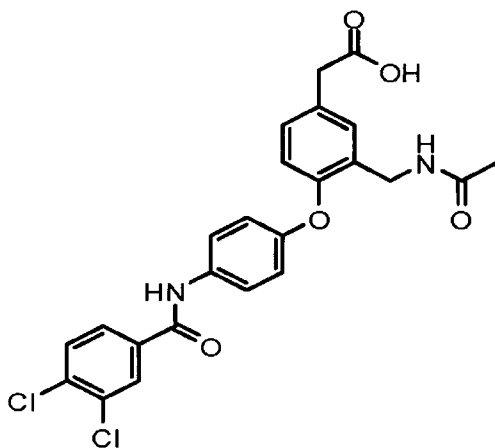
Ácido 2-(3-(ciclohexancarboxamidometil)-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)-acético



[00171] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de ciclohexancarboxamido. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.10 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.6-1.8 (m, 5H), 1.2-1.4 (m, 6H).

Ejemplo 8

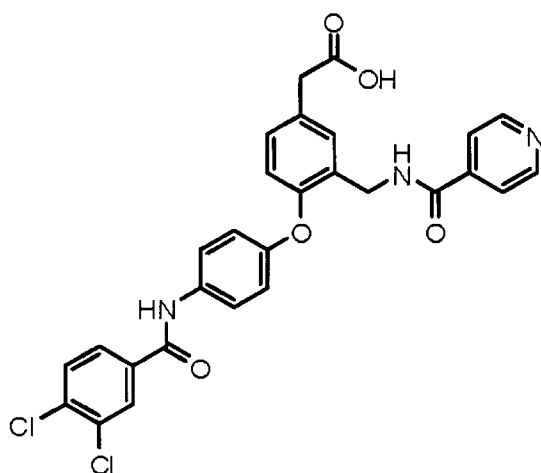
Ácido 2-(3-(acetamidometil)-4-(4-(3,4-dicloro-
benzamido) fenoxi) fenil) acético



[00172] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de acetilo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.10 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.40 (s, 2H), 1.95 (s, 3H).

Ejemplo 9

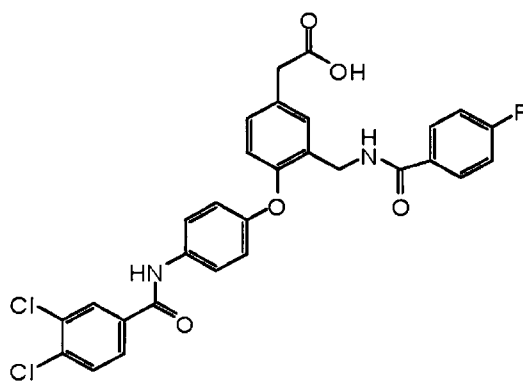
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido) fenoxi)-3-(isonicotinamidometil) fenil) acético



[00173] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de isonicotinoilo. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.62 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.62 (s, 2H).

Ejemplo 10

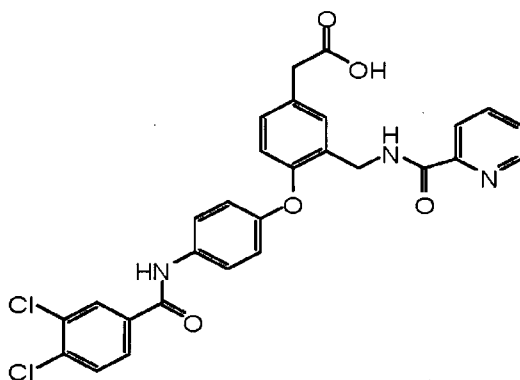
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorobenzamido)metil)fenil)acético



[00174] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con 4-cloruro de fluorobenzoilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 8.10 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.60 (s, 3H).

Ejemplo 11

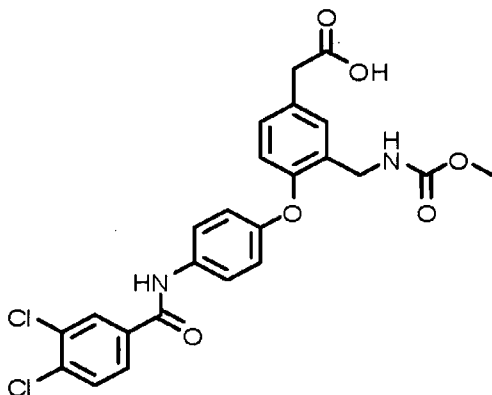
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(picolinamidometil)fenil)acético



[00175] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de picolinoilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 8.60 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.00 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.60 (s, 2H).

Ejemplo 12

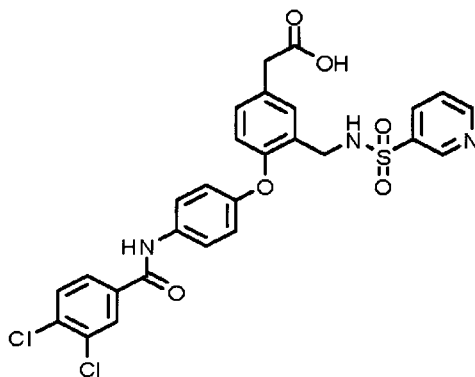
Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-
((metoxycarbonilamino)metil)fenil)-acético



- 5
- 10 [00176] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloroformiato de metilo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.85 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).
- 15

Ejemplo 13

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-
((piridin-3-sulfonamido)metil)fenil)-acético



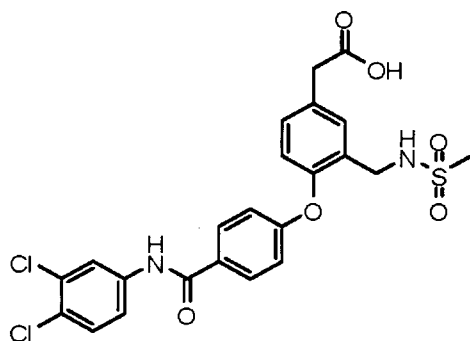
20

25

[00177] Preparado mediante el método del Ejemplo 4, sustituyendo el cloruro de nicotinoilo en la etapa D con cloruro de piridin-3-sulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) 8.95 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.35 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.55 (s, 2H).

Ejemplo 14

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético



[00178] Etapa A: El 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (2.6 g, 11.1 mmoles) y 4-hidroxibenzoato de metilo (3.36 g, 22.1 mmoles) fueron diluidos con DMSO (22 ml) seguido por la adición de carbonato de potasio (1.83 g, 13.3 mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 125°C y agitada durante 5 horas. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso al 10%. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue lavada con carbonato de sodio acuoso al

10% dos más veces seguido por agua y salmuera. El material orgánico fue secado sobre MgSO_4 , filtrado y concentrado. El material fue purificado utilizando una columna biotage 40M eluyendo con hexanos:acetato de etilo (9:1) para producir el 4-
5 (4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (2.65 g, rendimiento de 65.3%) como un aceite claro.

[00179] Etapa B: El producto de la etapa A (2.5 g, 6.80 mmoles) fue diluido con amoníaco/metanol 7 N (30 ml) seguido por la adición de níquel Raney (0.0583 g, 0.680 mmoles). La
10 mezcla de reacción fue purgada tres veces con hidrógeno y agitada durante 12 horas. La mezcla de reacción fue luego filtrada a través de un filtro GF/F y concentrada. El residuo fue purificado utilizando una columna biotage 40M eluyendo con cloruro de metileno: $\text{MeOH}:\text{NH}_4\text{OH}$ (90:9:1) para producir el 4-(2-
15 (aminometil)-4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (1.87 g, rendimiento de 74.0%) como un aceite claro.

[00180] Etapa C: El producto de la etapa B (1.87 g, 5.03 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno (2 ml) seguido por la adición de piridina (0.489 ml, 6.04 mmoles) y cloruro de
20 metansulfonilo (0.779 ml, 10.1 mmoles). Después de agitación durante 12 horas, la mezcla de reacción fue diluida con cloruro de metileno y HCl 2 N, las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40M
25 eluyendo con hexanos:acetato de etilo (1:1) para producir el 4-

(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi) benzoato de metilo (1.53 g, rendimiento de 67.6%) como un aceite claro.

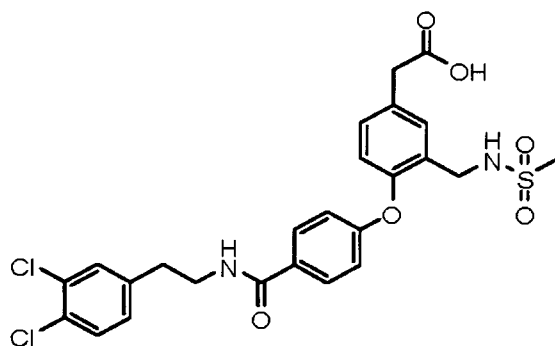
5 [00181] Etapa D: El producto de la etapa C (900 mg, 2.00 mmoles) fue diluido con dioxano (10 ml) seguido por la adición de LiOH-H₂O (126 mg, 3.00 mmoles) disuelto en agua (2 ml). Después de agitación durante 12 horas, la mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y
10 concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40M eluyendo con cloruro de metileno:MeOH (95:5) para producir el ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamido-metil)fenoxi)benzoico (710 mg, 81.4% de rendimiento) como un aceite claro.

15 [00182] Etapa E: El producto de la etapa D (62 mg, 0.14 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno (1 ml) seguido por la adición de dicloruro de oxalilo (0.093 ml, 0.19 mmoles) y 1 gota de DMF. La reacción fue agitada durante 30 minutos seguida por la adición de 3,4-diclorobencenamina (46 mg, 0.28 mmoles).
20 Se permite que la reacción se agite durante 1 hora. La mezcla de reacción fue cargada directamente sobre un dispositivo 12i sim y purificada sobre el horizonte eluyendo con cloruro de metileno:MeOH (99.5-0.5 a 95:5) para producir 30 mg de 2-(4-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acetato de ter-butilo como un aceite claro.
25

[00183] Etapa F: El producto de la etapa E (22 mg, 0.038 mmoles) fue diluido con cloruro de metileno (1 ml) seguido por la adición de TFA (1 ml). Después de agitación durante 1 hora, la reacción fue concentrada, diluida con éter, sonificada y concentrada para producir el ácido 2-(4-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometilo)fenil)acético (15 mg, rendimiento de 75%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.92 (m, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 15

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético

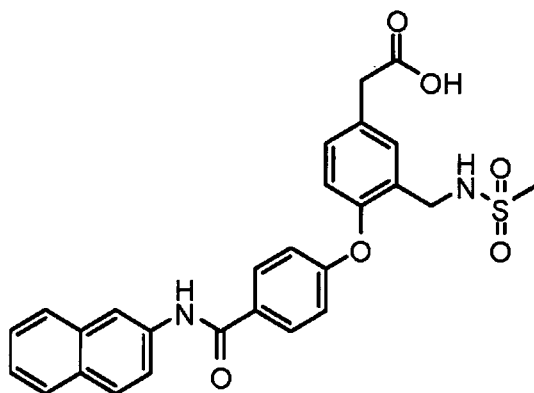


[00184] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 2-(3,4-diclorofenil)etanamina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.75 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.90

(t, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 16

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)fenil)-acético



10

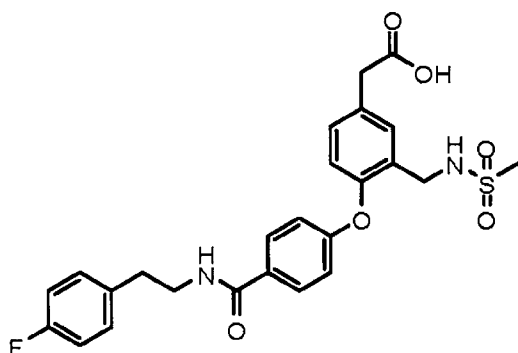
[00185] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con naphthalen-2-amina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 8.35 (s, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.83 (m, 3H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

20

Ejemplo 17

Ácido 2-(4-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético

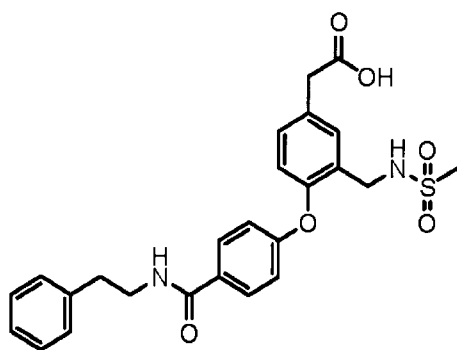
25



[00186] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 2-(4-fluorofenil)etanamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7.70 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 18

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)-acético



25 **[00187]** Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con fenetilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7.70 (d, 2H), 7.40

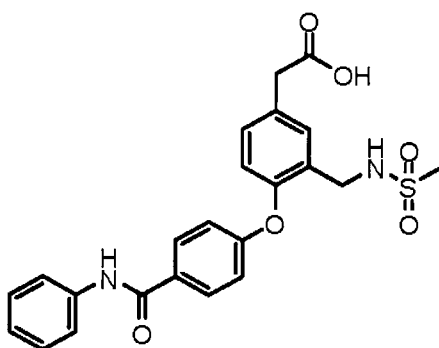
(m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 5H), 6.95 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.85 (s, 3H).

5

Ejemplo 19

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(fenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

10



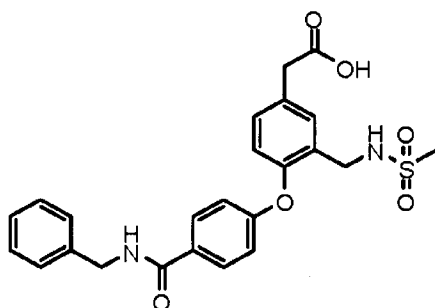
15 [00188] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con anilina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.92 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

20

Ejemplo 20

Ácido 2-(4-(4-(Bencilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético

25

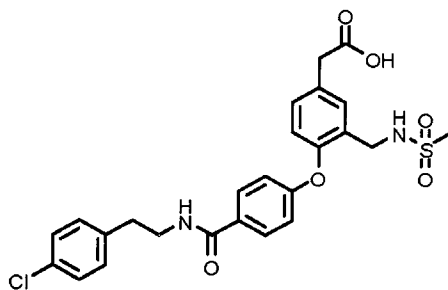


5

[00189] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con bencil amina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.80 (d, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 4.62 (d, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 21

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético



20

[00190] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 2-(4-clorofenil)etanamina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.7 (d, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.18 (d, 2H), 6.95 (d,

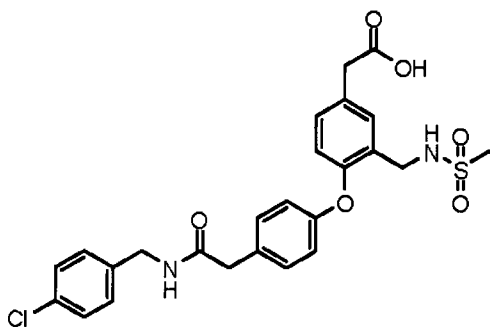
25

2H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (br t, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.4 (br s, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 22

5 **Ácido** 2-(4-(4-(2-(4-clorobencilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético

10



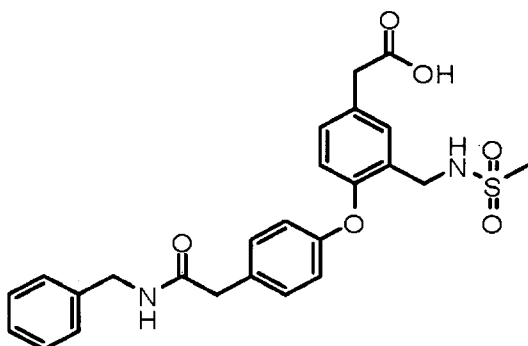
[00191] Preparado mediante el método del Ejemplo 14,
15 sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo en la etapa A con
2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo 3,4-
diclorobencenamina en la etapa E con 4-clorobencil amina. RMN
¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7.38 (m, 1H), 7.25 (m, 4H), 7.20 (m,
3H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.38 (m, 2H), 4.32 (s, 2H),
20 3.61 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 23

Ácido 2-(4-(4-(2-(bencilamino)-2-oxoetil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-acético

25

5



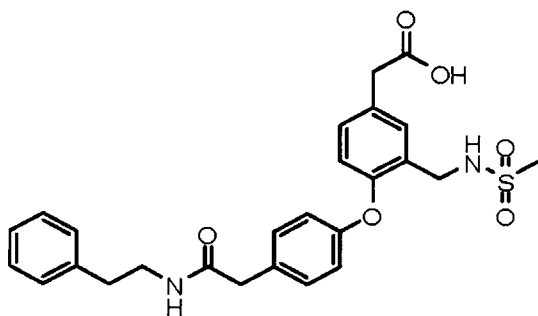
[00192] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo en la etapa A con 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo el 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con bencilamina. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃/CD₃OD) 7.38 (m, 1H), 7.15-7.30 (m, 8H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.82 (s, 3H).

15

Ejemplo 24

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenetilamino)etil)fenoxi)fenil)-acético

20

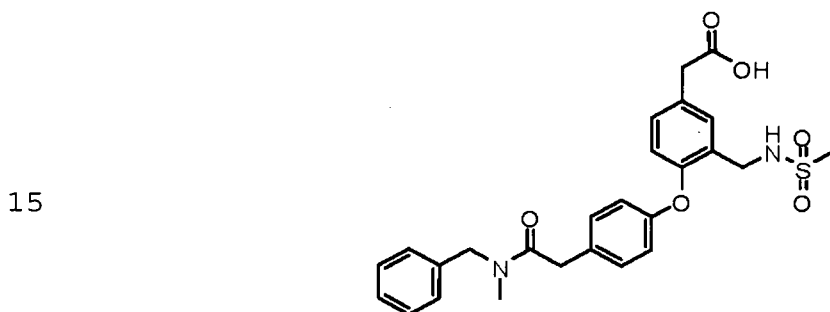


[00193] Preparado mediante el método del Ejemplo 14,
25 sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo en la etapa A con

2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con fenetilamina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.38 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.75 (t, 2H).

Ejemplo 25

10 **Ácido 2-(4-(4-(2-(bencil(metil)amino)-2-oxoetil)-fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)-fenil)acético**



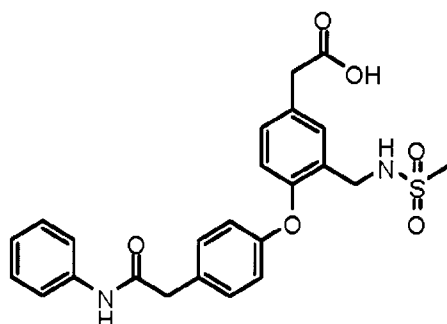
[00194] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo en la etapa A con 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con N-metilbencilamina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.10-7.40 (m, 9H), 6.94 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.60 (d, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.75 (d, 2H), 3.62 (m, 2H), 2.97 (d, 3H), 2.82 (s, 3H).

25

Ejemplo 26

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)fenoxi)fenil)-acético

5

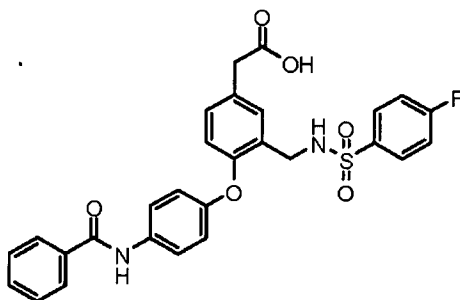


- 10 [00195] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo el 4-hidroxibenzoato de metilo en la etapa A con 2-(4-hidroxifenil)acetato de metilo y sustituyendo el 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con anilina. RMN ^1H (400 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) 7.55 (d, 2H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 27

Ácido 2-(4-(4-benzamidofenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)fenil)acético

20



25

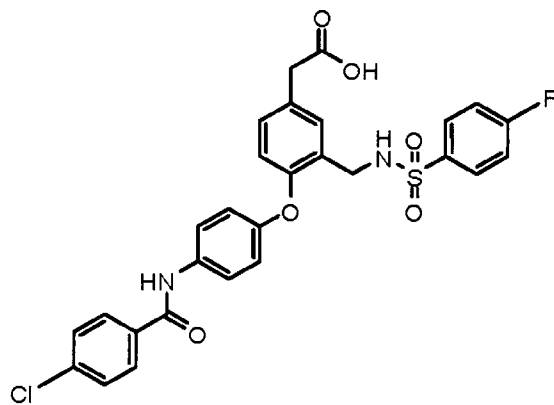
[00196] Preparado mediante el método del Ejemplo 1 sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en la etapa G con cloruro de benzoilo. MS+ 534.9 [M + 1].

5

Ejemplo 28

Ácido 2-(4-(4-(4-Clorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)fenil)-acético

10



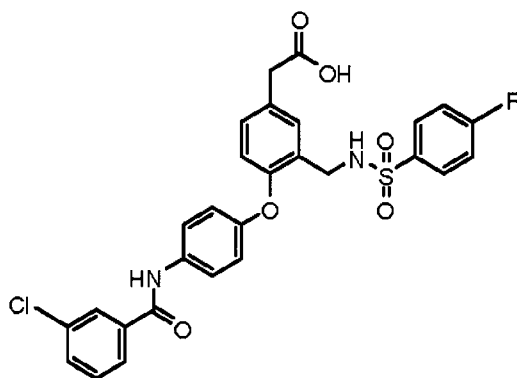
15 [00197] Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en la etapa G con cloruro de 4-clorobenzoilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.85 (d, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.45-7.55 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.60-6.70 (m, 3H), 4.55 (s, 2H), 3.58 (s, 2H).

20

Ejemplo 29

Ácido 2-(4-(4-(3-clorobenzamido)fenoxi)-3-((4-fluorofenilsulfonamido)metil)fenil)-acético

25



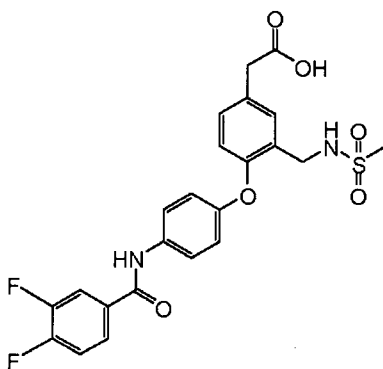
5

[00198] Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en la etapa G con cloruro de 3-clorobenzoilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.60 (m, 4H), 4.45 (s, 2H), 3.50 (br s, 2H).

15

Ejemplo 30

Ácido 2-(4-(4-(3,4-difluorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



20

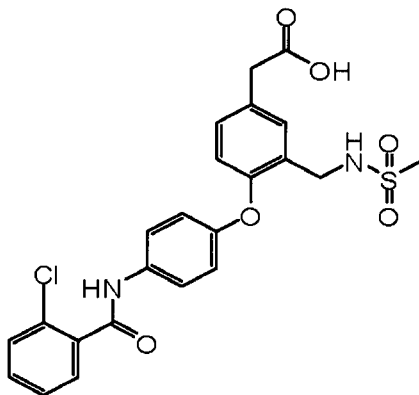
25

[00199] Preparado mediante el método del Ejemplo 1 sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en la etapa G con cloruro de 3,4-difluorobenzoilo y sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo en la etapa I con cloruro de metansulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.88 (m 1H), 7.80 (m, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.20 (m, 2H), 7.00 (d, 2H), 6.82 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 31

10 Ácido 2-(4-(4-(2-clorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético

15

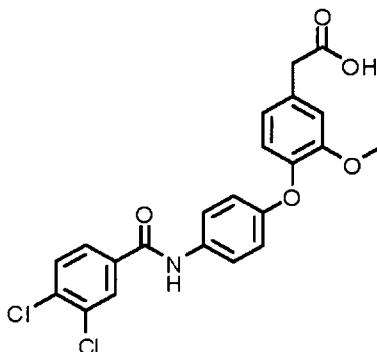


[00200] Preparado mediante el método del Ejemplo 1, sustituyendo el cloruro de 3,4-diclorobenzoilo en la etapa G con cloruro de 2-clorobenzoilo y sustituyendo el cloruro de 4-fluorobencen-1-sulfonilo en la etapa I con cloruro de metansulfonilo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.68 (d, 2H), 7.40-7.55 (m, 5H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.65 (br s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 32

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-metoxifenil)acético

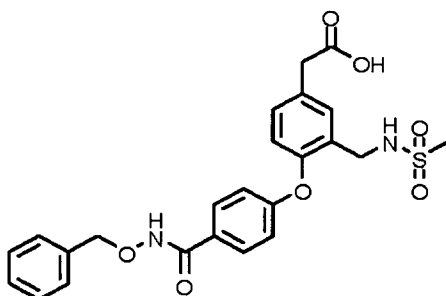
5



- 10 [00201] Preparado de acuerdo con las Etapas E, F, G y J del
Ejemplo 1, sustituyendo el 2-(3-((ter-butoxicarbo-
nil)aminometil)-4-hidroxifenil)acetato de metilo en la etapa E
con 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de metilo. RMN ^1H (400
MHz, CDCl_3) 9.64 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.72-
15 7.75 (m, 4H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.87
(m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 (s, 2H).

Ejemplo 33

- Ácido 2-(4-(4-(benciloxicarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético
- 20



5

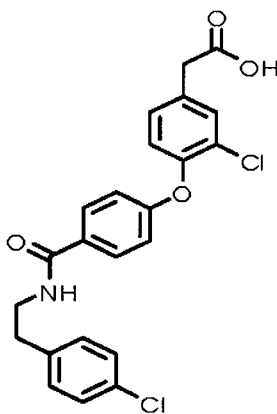
[00202] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con clorhidrato de O-bencilhidroxilamina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) 7.76 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.33-7.48 (m, 5H), 7.23 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.10 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

10

Ejemplo 34

15

Ácido 2-(3-cloro-4-(4-(4-clorofenetilcarbamoyl)fenoxi)fenil)acético



20

[00203] Etapa A: El ácido 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acético (5.0 g, 26.8 mmoles) fue disuelto en 30 ml de MeOH y H_2SO_4 (0.744 ml, 13.4 mmoles) fue agregado gota a gota a temperatura

25

ambiente. La reacción fue sometida a reflujo durante cuatro horas y luego concentrada *in vacuo*. El residuo fue diluido con 150 ml de EtOAc y lavado secuencialmente con NaHCO₃ saturado, agua y salmuera, secada sobre H₂SO₄, y concentrado *in vacuo* para
5 proporcionar 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (5.16 g, rendimiento del 96.0%) como un aceite espeso semi-opaco.

[00204] Etapa B: el 2-(3-cloro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (177 mg, 0.885 mmoles) fue diluido con DMSO (3 ml) seguido por la adición de K₂CO₃ (122 mg, 0.885 mmoles) y N-(4-
10 clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (300 mg, 0.885 mmoles) (sintetizada en la etapa C). La reacción fue calentada a 85°C y agitada durante 12 horas. La reacción fue enfriada, diluida con DCM y lavada con carbonato de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue
15 secada sobre H₂SO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40S eluyendo con DCM:MeOH (99:1) para producir el 2-(4-(4-(4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (206 mg, rendimiento de 46.3%).

20 [00205] Etapa C: La 2-(4-clorofenil)etanamina (2.3 ml, 16 mmoles) fue diluida con DCM (40 ml) seguido por la adición de DIEA (2.9 ml, 16 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3.0 g, 14 mmoles) en 10 ml de DCM. Después de agitación durante 30 minutos, la reacción fue cargada directamente sobre
25 un cartucho biotage 40M y eluida con hexanos:acetato de etilo

(2:1) para producir N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4.0 g, rendimiento de 86%) como un sólido blanco.

[00206] Etapa D: el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (110 mg, 0.219 mmoles) fue diluido con THF (1 ml) seguido por la adición de polvo de Zn polvo (14.3 mg, 0.219 mmoles) y NH₄Cl saturado (1 ml). Después de agitación por 1 hora, la reacción fue diluida con DCM y carbonato de sodio acuoso al 10%. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (102 mg, rendimiento del 98.6%).

[00207] Etapa E: El nitrito de isobutilo (0.0751 ml, 0.634 mmoles) fue diluido con DMF (1 ml), colocado bajo nitrógeno y calentado a 60°C. El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (100 mg, 0.211 mmoles) en DMF (1 ml) fue agregado gota a gota y la reacción fue agitada durante 1 hora. La reacción fue enfriada, diluida con acetato de etilo y lavada con HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando una columna biotage 12i, eluyendo con DCM:MeOH (99:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (70 mg, rendimiento de 72.3%).

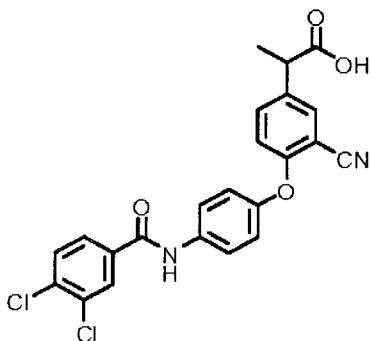
[00208] Etapa F: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)car-

100

bamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acetato de metilo (33 mg, 0.0720 mmoles) fue diluido con THF (500 μ L) seguido por la adición NaOH (0.144 ml, 0.720 mmoles) y 100 μ L de agua. Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue diluida con DCM y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-clorofenil)acético (19 mg, rendimiento de 59.4%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3/CD_3OD$) δ 7.65 (d, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (t, 2H).

Ejemplo 35

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-fenil)propanoico



[00209] Etapa A: A una solución agitada de diisopropilamina (357 μ l, 2.55 mmoles) en THF (3 ml) a $-78^\circ C$ fue agregado n-butillitio (2.5 M en hexanos, 1.02 ml, 2.55 mmoles). La reacción fue agitada durante 30 minutos, después de tal tiempo, una solución del acetato (500 mg, 2.13 mmoles) en THF (3.5 ml)

fue agregada gota a gota y agitada por 20 minutos a -78°C , luego calentada a 0°C . MeI ($133\ \mu\text{l}$, 2.13 mmoles) fue agregado y la reacción fue agitada por 30 minutos adicionales. La reacción fue acidificada con HCl 2 M y extraída con EtOAc. Los orgánicos
5 combinados fueron luego lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . El residuo fue purificado sobre el dispositivo Biotage Horizon (40+M, 5% a 50% B:EtOAc, 21 ml-1008 ml) para dar el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo (0.368 g, 1.48 mmol, 70%). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50-7.60 (m, 2H), 7.17
10 (t, $J=8.7\ \text{Hz}$, 1H), 3.63 (q, $J=7.1\ \text{Hz}$, 1H), 4.60 (d, $J=7.2\ \text{Hz}$, 3H), 1.40 (s, 9H).

[00210] Etapa B: A una solución agitada de 4-aminofenol (2.50 g, 22.9 mmoles) en DMF (55 ml) fue agregada piridina (1.85 ml, 22.9 mmoles) seguida por cloruro de 3,4-diclorobenzoilo (4.0 g, 19.1 mmoles) en DMF (7 ml). La reacción fue agitada a
15 temperatura ambiente durante toda la noche, luego diluida con HCl 2 M y EtOAc. La capa acuosa fue luego extraída con EtOAc y los orgánicos combinados lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . El residuo fue purificado sobre el dispositivo Biotage
20 Horizon (65+M 5% a 75% B:EtOAc, 51 ml-2448 ml). La 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)benzamida fue recolectada como un sólido blanco (3.91 g, 13.9 mmol, 73%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, $J=8.5\ \text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.6\ \text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.8\ \text{Hz}$, 2H), 6.78 (d, $J=8.4\ \text{Hz}$, 2H).

25 [00211] Etapa C: A una solución agitada del 2-(3-ciano-4-

fluorofenilo)propanoato de ter-butilo (360 mg, 1.44 mmoles) de la etapa A y 3,4-dicloro-N-(4-hidroxifenil)benzamida (488 mg, 1.73 mmoles) de la etapa B en DMSO (4 ml) fue agregado K_2CO_3 (240 mg, 1.73 mmoles). La reacción fue agitada a 125°C durante
5 toda la noche, luego enfriada a temperatura ambiente y diluida con EtOAc y carbonato de sodio acuoso al 10%. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los orgánicos combinados lavados con carbonato de sodio acuoso al 10% y salmuera, secado sobre $MgSO_4$, concentrado y purificado sobre un dispositivo Biotage
10 Horizon (40+M 5% a 50% B:EtOAc, 21 ml-1008 ml). Luego las fracciones apropiadas fueron combinadas y concentradas para dar el 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de ter-butilo (0.476 g, 0.797 mmol, 55%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.99 (s, 1H), 7.84 (bs, N-H), 7.72 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.6 Hz, 1H),
15 7.11 (d, J=7.7, 2H), 6.83 (d, J=8.7 Hz, 1H), 3.61 (q, J=7.1 Hz, 1H), 1.45 (d, J=7.5 Hz, 3H), 1.42 (s, 9H).

[00212] Etapa D: A una solución agitada del 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de ter-butilo (25
20 mg, 0.049 mmoles) en DCM (1 ml) fue agregado TFA (250 μ l). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y luego concentrada. El producto crudo fue purificado vía TALCO preparativa (5% MeOH/DCM) para dar el ácido 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoico (0.0174 g, 0.0382
25 mmol, 78%). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): 8.04 (bs, N-H), 7.96 (s,

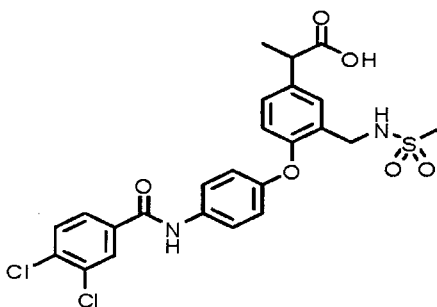
1H), 7.64-7.71 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.9 Hz, 2H), 6.83 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.74 (q, J=7.4 Hz, 1H), 1.53 (d, J=6.9 Hz, 3H).

5

Ejemplo 36

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)propanoico

10



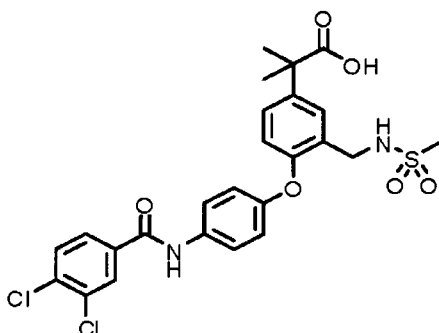
[00213] Preparado mediante el método del Ejemplo 14
 15 sustituyendo el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo en la etapa B con 2-(3-ciano-4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)fenil)propanoato de ter-butilo y siguiendo las etapas C y F. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): 8.10 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.1 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.75 (q, 1H), 2.80 (2, 3H), 1.45 (d, 3H).

25

104

Ejemplo 37

Ácido 2-(4-(4-(3,4-diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-2-metilpropanoico



10 [00214] Etapa A: A una solución agitada de NaH (60% en
aceite, 195 mg, 4.88 mmoles) en DMF (10 ml) a 0°C fue agregada
una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo
(500 mg, 2.125 mmoles) y MeI (330 μ l, 5.31 mmoles) en DMF (1
ml) gota a gota. La reacción fue calentada a temperatura
15 ambiente, agitada durante toda la noche y luego diluida con HCl
1 N y EtOAc. La fase acuosa fue extraída con EtOAc y los
orgánicos combinados lavados con salmuera y secados sobre
MgSO₄. El producto concentrado crudo fue luego purificado sobre
el dispositivo Biotage Horizon (40+M 5% a 50% B:EtOAc, 18 ml-
20 864 ml) para dar el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato
de ter-butilo (0.423 g, 1.602 mmol, 75%). RMN ¹H (400 MHz,
CDCl₃) δ 7.56-7.63 (m, 2H), 7.17 (t, J=8.1 Hz, 1H), 1.54 (s,
6H), 1.38 (s, 9H).

[00215] Etapa B: El ácido 2-(4-(4-(3,4-
25 diclorobenzamido)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)-2-

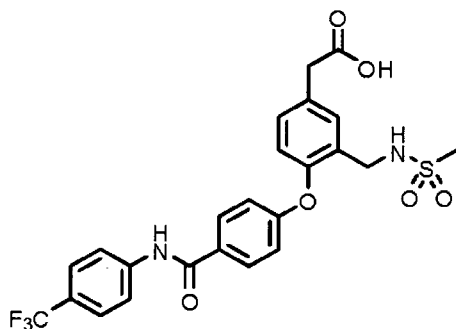
metilpropanoico fue preparado a partir del 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de ter-butilo mediante el método del Ejemplo 35 sustituyendo el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo en la etapa B con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-metilpropanoato de ter-butilo y siguiendo las etapas B, C y F del Ejemplo 14. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD): 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 4.35 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).

10

Ejemplo 38

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

15



20 [00216] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 4-trifluorometilbencenamina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.95 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.82 (s, 3H).

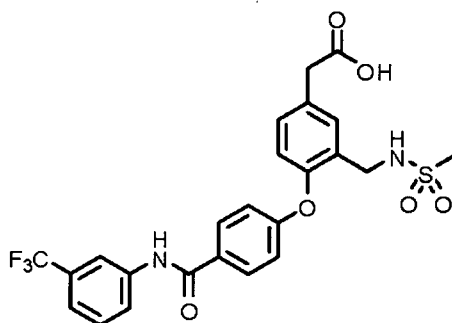
25

Ejemplo 39

Ácido

2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

5



- 10 [00217] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 3-trifluorometilbencenamina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 8.05 (s, 1H), 7.90 (m, 3H), 7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.30 (s, 2H),
- 15 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 40

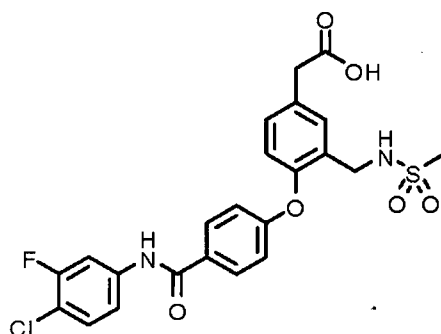
Ácido

2-(4-(4-(4-cloro-3-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético

20

25

107



5

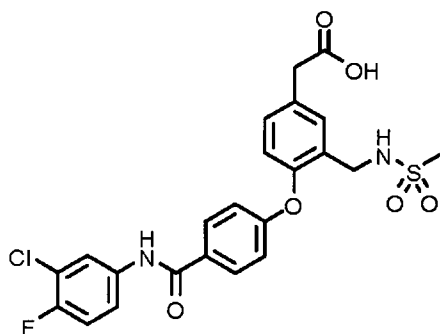
[00218] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 4-cloro-3-fluorobencenamina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.90 (d, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 4.3 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

10

Ejemplo 41

Ácido 2-(4-(4-(3-cloro-4-fluorofenilcarbamoyl)-fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil) acético

15



20

[00219] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 3-cloro-4-fluorobencenamina. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.93 (d, 2H), 7.85 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25 (d, 1H),

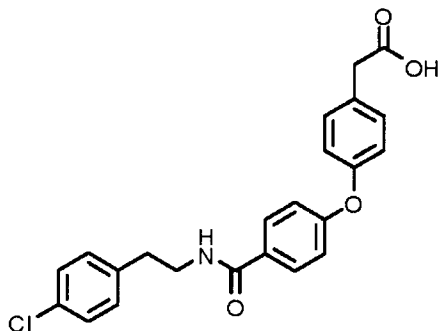
25

7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.85 (s, 3H).

Ejemplo 42

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)

5 **acético**



10

[00220] Etapa A: El ácido 2-(4-hidroxifenil)acético (1.0 g, 6.57 mmoles) fue diluido con THF (4 ml) seguido por la adición del Reactivo 2 (2.63 g, 13.1 mmoles). La reacción fue agitada durante 12 horas. La reacción fue filtrada y cargada directamente sobre un cartucho biotage 40M eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-(4-hidroxifenil)acetato de ter-butilo (800 mg, rendimiento de 58.4%) como un aceite claro que más tarde solidificado a un sólido blanco.

20 [00221] Etapa B: La 2-(4-clorofenil)etanamina (0.321 ml, 2.27 mmoles) fue diluida con DCM (10 ml) seguida por la adición de DIEA (d 0.742) (0.395 ml, 2.27 mmoles) y cloruro de 4-fluorobenzoilo (0.231 ml, 1.89 mmoles). Después de agitación durante 30 minutos, la reacción fue cargada directamente sobre un cartucho biotage 40S y eluida con hexanos:acetato de etilo

25

(2:1) para producir la N-(4-clorofenetil)-4-fluorobenzamida (393 mg, rendimiento de 74.8%) como un sólido blanco.

[00222] Etapa C: El 2-(4-hidroxifenil)acetato de ter-butilo (200 mg, 0.960 mmoles) fue diluido con DMSO (4 ml) seguido por la adición de K₂CO₃ (133 mg, 0.960 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-fluorobenzamida (267 mg, 0.960 mmoles). La reacción fue agitada a 85°C durante toda la noche y luego agitada a 138°C durante 12 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con DCM y carbonato de sodio acuoso al 10%. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (4:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (20 mg, rendimiento de 4.47%) como un sólido blanco decolorado.

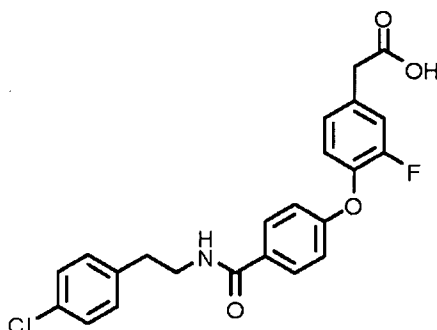
[00223] Etapa D: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (20 mg, 0.043 mmoles) fue diluido con DCM (1 ml) seguido por la adición de TFA (1 ml). Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue concentrada, diluida con éter y concentrada para producir el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)fenil)acético (17 mg, rendimiento de 97%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7.70 (d, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.19 (m, 2H), 7.00 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.90 (t, 2H).

110

Ejemplo 43

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acético

5



- 10 [00224] Etapa A: El ácido 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acético (1.0 g, 5.88 mmoles) fue diluido con THF:MeOH (3:1) (10 ml) seguido por la adición de TMSCHN₂ (5.88 ml, 11.8 mmoles). Después de agitación durante 1 hora, la reacción fue apagada con HCl 2 N y diluida con DCM. Las capas fueron separadas y la
- 15 capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada. El material fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1) para producir el 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (700 mg, rendimiento de 64.7%) como un aceite claro.
- 20 [00225] Etapa B: La 2-(4-clorofenil)etanamina (2.3 ml, 16 mmoles) fue diluida con DCM (40 ml) seguida por la adición de DIEA (2.9 ml, 16 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3.0 g, 14 mmoles) gota a gota en 10 ml de DCM. Después de agitación durante 30 minutos, la reacción fue cargada
- 25 directamente sobre una columna de gel de sílice y eluida con

AAA

hexanos:acetato de etilo (2:1) para dar la N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4.0 g, rendimiento de 86%) como un sólido blanco.

[00226] Etapa C: El 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (preparado en la etapa A; 163 mg, 0.885 mmoles) fue diluido con DMSO (3 ml) seguido por la adición de K_2CO_3 (122 mg, 0.885 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (preparada en la etapa B; 300 mg, 0.885 mmoles). La reacción fue agitada a 80°C durante 12 horas. La reacción fue enfriada, diluida con DCM y lavada con carbonato de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El material fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexano:acetona (2:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (200 mg, rendimiento de 46.4%).

[00227] Etapa D: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (100 mg, 0.205 mmoles) fue diluido con THF (2 ml) seguido por la adición de polvo de Zn (13.4 mg, 0.205 mmoles) y NH_4Cl acuoso saturado (1 ml). Después de agitación durante 1 hora, la reacción fue diluida con acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso al 10%. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada para dar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de

metilo (93 mg, rendimiento de 99.1%).

[00228] Etapa E: El nitrilo de isobutilo (0.060 ml, 0.51 mmoles) fue diluido con DMF (2 ml), colocado bajo nitrógeno y calentado a 60°C seguido por la adición de 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-aminofenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (93 mg, 0.20 mmoles) en 500 μ L de DMF. La reacción fue agitada durante 30 minutos y luego enfriada. La reacción fue diluida con acetato de etilo y lavada con HCl 2 N y bicarbonato de sodio saturado. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (35 mg, rendimiento de 39%).

[00229] Etapa F: el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acetato de metilo (32 mg, 0.072 mmoles) fue diluido con dioxano (1 ml) seguido por la adición de NaOH (0.072 ml, 0.36 mmoles) y 200 μ L de agua. Después de agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-fluorofenil)acético (15 mg, rendimiento de 48%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.70 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.19 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.95 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.90 (t, 2H).

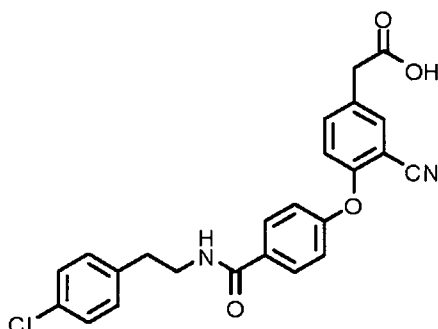
Ejemplo 44

Ácido

2-(3-ciano-4-(4-(4-

clorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético

5



- 10 [00230] Etapa A: Un matraz fue cargado con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (9.410 g, 40.00 mmoles), 4-hidroxibenzoato de metilo (7.303 g, 48.00 mmoles), K_2CO_3 (6.634 g, 48.00 mmoles) y DMSO (160 ml). La mezcla fue calentada a 90°C bajo una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La
- 15 mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y vertida a una mezcla de EtOAc (250 ml) y solución de K_2CO_3 al 10% (250 ml). El residuo insoluble resultante fue disuelto en agua y agregado a la mezcla EtOAc-acuosa. La mezcla fue agitada durante 1 hora y las capas fueron separadas. La capa acuosa fue extraída con
- 20 EtOAc y los extractos combinados fueron lavados con K_2CO_3 saturado, agua y salmuera, secado sobre $MgSO_4$, filtrados a través de una almohadilla de Celite y concentrados bajo presión reducida para dar 14.7 g de producto crudo como un aceite. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de
- 25 sílice para proporcionar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-

cianofenoxi)benzoato de metilo (11.6 g, 79%) como un sólido blanco.

[00231] Etapa B: 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (11.60 g, 31.57 mmoles) fue disuelto en 5 dioxano (160 ml) y la solución fue enfriada a 10°C en un baño de hielo. LiOH-H₂O, 1 M (37.89 ml, 37.89 mmoles) fue agregado a la solución y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla fue diluida con HCl 2 N (100 ml) y CH₂Cl₂ (200 ml). Las capas fueron separadas y la capa acuosa fue 10 extraída con CH₂Cl₂. Los extractos combinados fueron lavados con salmuera (100 ml), secados sobre MgSO₄, filtrados a través de una almohadilla de Celite y concentrados bajo presión reducida. El material crudo fue purificado mediante cromatografía de gel de sílice para proporcionar el ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (7.29 g) como un sólido blanco. 15

[00232] Etapa C: Al ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (0.34 g, 0.962 mmoles), 2-(4-clorofenil)etanamina (0.165 g, 1.06 mmoles) en DMF (5 ml) fue 20 agregado diisopropilamina (0.200 ml, 1.15 mmoles) y HBTU (0.149 g, 1.15 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción fue diluida con agua y el producto extraído en acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄), filtradas y concentradas para dar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3- 25 cianofenil)acetato de ter-butilo (0.40 g, 85%) como un sólido

115

blanco después de cromatografía en columna.

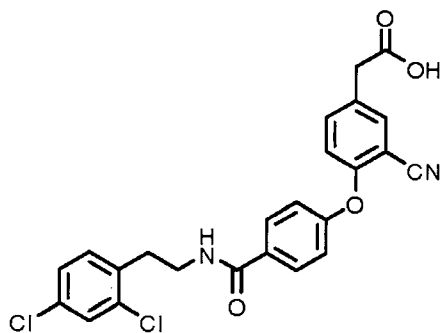
[00233] Etapa D: Al 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-butilo (4.40 g, 8.96 mmoles) en DCM (20 ml) fue tratado con TFA (20 ml). Después de 5 agitación durante 2 horas. La mezcla de reacción fue concentrada y el material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente de 0.5% de MeOH/DCM que contiene 0.5% de AcOH a 10% de MeOH/DCM que contiene 0.5% de AcOH para proporcionar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético (3.30 g, 10 rendimiento de 84.7%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) 7.85 (d, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.90 (t, 2H).

15

Ejemplo 45

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

20



25

[00234] Preparado mediante el método del Ejemplo 44
sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-
clorofenil)etanamina en la etapa D. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 ,
 CD_3OD) 7.79 (d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (m, 1H),
5 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.05
(t, 2H).

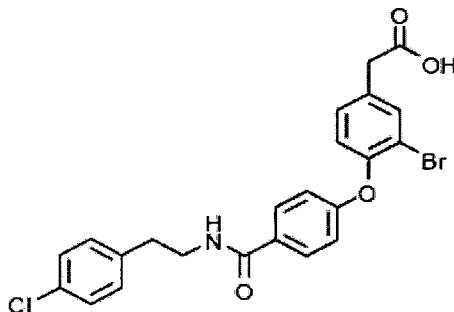
Ejemplo 46

Ácido

2-(3-bromo-4-(4-(2,4-

diclorofenetilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético

10



15 [00235] Etapa A: La N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida
(1.5 g, 5.4 mmoles) fue diluida con DMSO (15 ml) seguido por la
adición de K_2CO_3 (0.89 g, 6.4 mmoles) y 3-bromo-4-
fluorobenzaldehído (1.0 g, 4.9 mmoles). La reacción fue agitada
a 85°C durante toda la noche y luego enfriada a temperatura
20 ambiente. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de
etilo y lavada dos veces con carbonato de sodio al 10%, agua y
salmuera y luego concentrada. El material crudo fue purificado
mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con
hexanos:acetato de etilo (1:1) y luego acetato de etilo al 100%
25 para producir N-(4-clorofenetil)-4-(2-bromo-4-formilfenoxi)-

benzamida (1.6 g, rendimiento de 71%).

[00236] Etapa B: N-(4-clorofenetil)-4-(2-bromo-4-formil-fenoxi)benzamida (1.6 g, 3.5 mmoles) fue diluida con THF (10 ml) seguido por la adición de hidróxido de N,N,N-trimetil(fenil)metanaminio (0.79 ml, 1.7 mmoles) y metilsulfinil(metiltio)metano (0.87 g, 7.0 mmoles). La reacción fue agitada a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue cargada directamente sobre un columna de gel de sílice y eluida con DCM:MeOH (98:2) para producir la (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(2-bromo-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)-benzamida (1.9 g, rendimiento 96%).

[00237] Etapa C: (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(2-bromo-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)benzamida (2.0 g, 3.5 mmoles) fue tratada con HCl (8.9 ml, 18 mmoles) en etanol. La reacción fue agitada a 70°C durante 2 horas. La reacción fue enfriada y cargada directamente sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo.

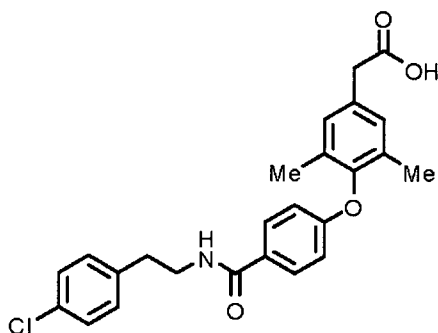
[00238] Etapa D: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (30 mg, 0.058 mmoles) fue diluido con dioxano (500 µL) seguido por la adición de NaOH (0.093 ml, 0.46 mmoles) y 200 µL de agua. Después de agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue

MB

secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada para producir el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acético (24 mg, rendimiento de 85%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.70 (d, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.22-7.32 (m, 3H), 7.19 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (d, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.90 (t, 2H).

Ejemplo 47

10 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)3,5-dimetilfenil)acético

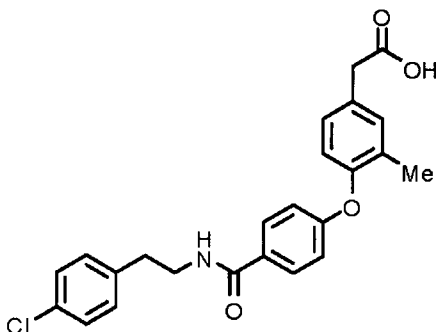


15 [00239] Preparado mediante el método del Ejemplo 46 sustituyendo el 4-fluoro-3,5-dimetilbenzaldehído por 3-bromo-4-fluorobenzaldehído en la etapa A. RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.60 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.15 (s, 6H).

Ejemplo 48

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)3-metilfenil)acético

5

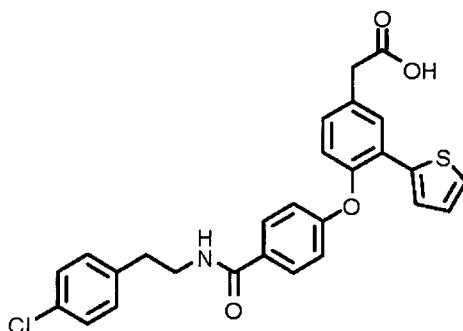


- 10 [00240] Etapa A: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)-
carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46,
etapa C ; 30 mg, 0.058 mmoles) fue diluido con THF (1 ml)
seguido por la adición de bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0)
(3.0 mg, 0.0058 mmoles) y cloruro de metilzinc (0.087 ml, 0.17
15 mmoles). Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue
cargada directamente sobre una columna de gel de sílice,
eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-
(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-metilfenil)acetato
de etilo (20 mg, rendimiento de 76%) como un aceite claro.
- 20 [00241] Etapa B: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carba-
moil)fenoxi)-3-metilfenil)acetato de etilo (20 mg, 0.0443
mmoles) fue diluido con dioxano (500 μ L) seguido por la adición
de NaOH (0.0885 ml, 0.443 mmoles) y 200 μ L de agua. Después de
agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato
25 de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa

orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada para producir el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-metilfenil)acético (16.0 mg, rendimiento de 85.3%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.10-7.22 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 3.65 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.15 (s, 3H).

Ejemplo 49

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)fenil)acético



[00242] Etapa A: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 24 mg, 0.046 mmoles) fue diluido con THF (1 ml) seguido por la adición de bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (2.4 mg, 0.0046 mmoles) y bromuro de 2-tienilzinc (0.23 ml, 0.12 mmoles). Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)fenil)acetato

de etilo (20 mg, rendimiento de 83%) como un aceite claro.

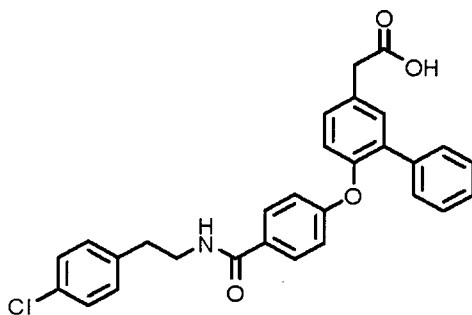
[00243] Etapa B: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(tiofen-2-ilo)fenil)acetato de etilo (20 mg, 0.038 mmoles) fue diluido con dioxano (500 μ L) seguido por la
 5 adición de NaOH (0.052 ml, 0.26 mmoles) y 200 μ L de agua. Después de agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-
 10 (tiofen-2-il)fenil)acético (7 mg, rendimiento de 37%) como un sólido blanco. RMN 1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 2H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.90 (t, 2H).

15

Ejemplo 50

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)bi-
 fenil-3-il)acético

20



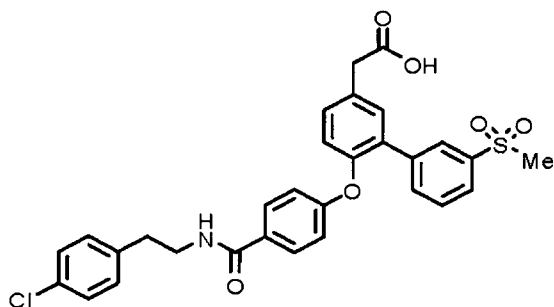
25

[00244] Etapa A: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 24 mg, 0.046 mmoles) fue diluido con THF (1 ml) seguido por la adición de bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (2.4 mg, 0.0046 mmoles) y yoduro de fenilzinc (0.23 ml, 0.12 mmoles). Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue cargada directamente sobre una columna de gel de sílice y eluida con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acetato de etilo (15 mg, rendimiento de 63%) como un aceite claro.

[00245] Etapa B: El 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acetato de etilo (10 mg, 0.0195 mmoles) fue diluido con dioxano (1 ml) seguido por la adición de NaOH (0.0389 ml, 0.195 mmoles) y 200 μ L de agua. Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para producir el ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)bifenil-3-il)acético (1.6 mg, rendimiento de 16.9%) como un sólido blanco. MS ESI negativo M-H = 485.

Ejemplo 51

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético



5

[00246] Etapa A: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoyl)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 100 mg, 0.193 mmoles), ácido 3-(metansulfonil)fenilborónico (58.1 mg, 0.290 mmoles), K_2CO_3 (80.2 mg, 0.580 mmoles) y

10 $Pd(PPh_3)_4$ (22.4 mg, 0.0193 mmoles) fueron diluidos con dioxano (2 ml) y agua (1 ml). La reacción fue purgada tres veces con nitrógeno y agitada a 60°C durante toda la noche. La reacción fue enfriada y cargada directamente sobre una columna de gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (2:1) para

15 producir el 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoyl)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (80 mg, rendimiento de 69.8%).

[00247] Etapa B: El 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoyl)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (80 mg, 0.135

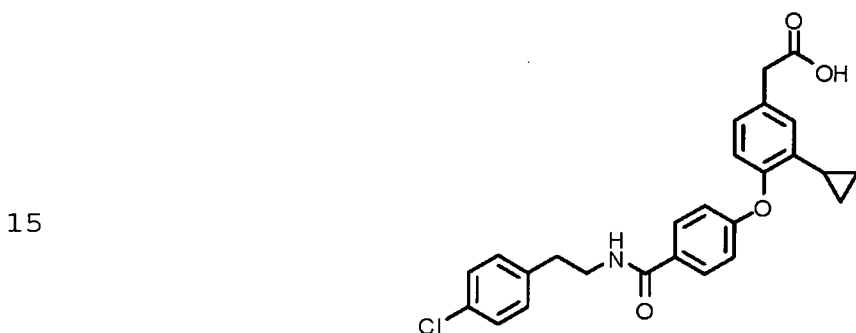
20 mmoles) fue diluido con dioxano (1 ml) seguido por la adición de NaOH (0.270 ml, 1.35 mmoles) y 300 μL de agua. Después de agitación durante 2 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre $MgSO_4$, filtrada y concentrada. El

25 material fue purificado utilizando un cartucho biotage 12i

eluyendo con 1-4% de metanol/DCM para producir el ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético (5 mg, rendimiento de 6.56%). RMN ^1H (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 8.05 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (q, 2H), 3.0 (s, 3H), 2.90 (t, 2H).

Ejemplo 52

10 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acético



[00248] Etapa A: Un matraz fue cargado con bromuro de ciclopropil magnesio (29.6 ml, 14.8 mmoles) y colocado bajo nitrógeno. Se agregó cloruro de zinc (14.8 ml, 14.8 mmoles) y la reacción fue agitada durante 20 minutos. El 3-Bromo-4-fluorobenzaldehído (1.0 g, 4.93 mmoles) y bis(tri-*t*-butilfosfina)paladio (0) (0.126 g, 0.246 mmoles) fueron diluidos en 600 μL de THF y agregados a la mezcla de reacción. Después de agitación durante 4 horas, la reacción fue calentada

a 50°C y agitada durante toda la noche. La reacción fue enfriada y apagada con NH_4Cl saturada y extraída con DCM. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material fue purificado utilizando un cartucho biotage 40M eluyendo con hexanos:acetato de etilo (4:1) para producir el 3-ciclopropil-4-fluorobenzaldehído (400 mg, rendimiento de 49.5%).

[00249] Etapa B: La N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (504 mg, 1.83 mmoles) fue diluida con DMSO (8 ml) y K_2CO_3 (379 mg, 2.74 mmoles) y 3-ciclopropil-4-fluorobenzaldehído (300 mg, 1.83 mmoles) fueron agregados. La reacción fue agitada a 85°C durante toda la noche. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con acetato de etilo y lavada con dos veces con carbonato de sodio al 10%, agua y salmuera y concentrad. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (3:1) para proporcionar N-(4-clorofenetil)-4-(2-ciclopropil-4-formilfenoxi)benzamida (160 mg, rendimiento de 20.9%).

[00250] Etapa C: La N-(4-florofenetil)-4-(2-ciclopropil-4-formilfenoxi)benzamida (160 mg, 0.381 mmoles) fue diluida con THF (3 ml) seguida por la adición de hidróxido de N,N,N-trimetil(fenil)metanaminio (0.0866 ml, 0.191 mmoles) y metilsulfinil(metiltio)metano (94.7 mg, 0.762 mmoles). La reacción fue calentada a 70°C y agitada durante 2 horas. La reacción fue enfriada y cargada directamente sobre una columna

de gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir la (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(2-ciclopropil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)benzamida (100 mg, rendimiento de 49.9%).

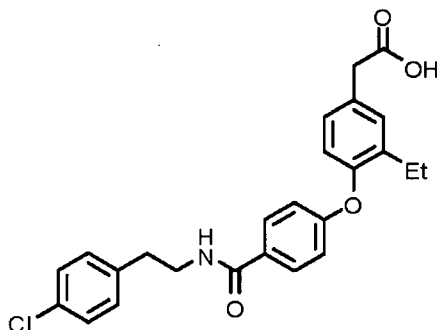
5 [00251] Etapa D: La (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(2-ciclopropil-4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)fenoxi)benzamida (100 mg, 0.190 mmoles) fue diluida con HCl (0.950 ml, 1.90 mmoles), calentada a 70°C y agitada durante 4 horas. La reacción fue enfriada y cargada directamente sobre un cartucho biotage 25 y
10 eluida con hexanos:acetato de etilo (3:1) para producir el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)-acetato de etilo (70 mg, rendimiento 77.0% de) como un sólido blanco.

[00252] Etapa E: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-
15 fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acetato de etilo (70 mg, 0.146 mmoles) fue diluido con dioxano (1 ml) seguido por la adición de NaOH (0.293 ml, 1.46 mmoles) y agua (300 µL). Después de agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa
20 orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para producir el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil) carbamoil)fenoxi)-3-ciclopropilfenil)acético (50 mg, rendimiento de 75.9%) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7.65 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 6.90 (m, 4H), 3.65
25 (t, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.80 (m,

2H), 0.62 (m, 2H).

Ejemplo 53

5 **Ácido** 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acético



10

[00253] Etapa A: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 30 mg, 0.058 mmoles) fue diluido con THF (1 ml) seguido por la adición de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenedicloropaladio (II) (4.8 mg, 0.0058 mmoles) y dietilzinc (0.13 ml, 0.15 mmoles). Después de agitación durante 4 horas, la reacción fue cargada directamente sobre una columna de gel de sílice, eluyendo con 5-50% de acetato de etilo/hexano para producir 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acetato de etilo (10 mg, rendimiento 37%).

[00254] Etapa B: El 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acetato de etilo (10 mg, 0.0215 mmoles) fue diluido con dioxano (500 μ L) seguido por la adición de NaOH (0.0429 ml, 0.215 mmoles) y 5 gotas de agua. Después de 25 agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato

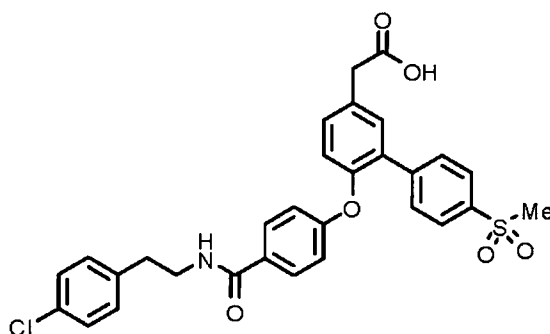
de etilo y HCl 2 N y las capas fueron separadas. La capa orgánica fue secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con 10% de MeOH/DCM para dar el ácido 2-(4-(4-
 5 ((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-etilfenil)acético (2 mg, rendimiento de 21.3%). (400 MHz, CD_3Cl_3 , CD_3OD) 7.65 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.10-7.25 (m, 4H), 6.90 (m, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.40 (s, 1H), 2.90 (t, 2H), 2.55 (q, 2H), 1.15 (t, 3H).

10

Ejemplo 54

Ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acético

15



20

[00255] Etapa A: 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-bromofenil)acetato de etilo (Ejemplo 46, etapa C; 40 mg, 0.077 mmoles), K_2CO_3 (32 mg, 0.23 mmoles) y ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (23 mg, 0.12 mmoles) fueron diluidos con dioxano (1 ml)/agua (300 μL) seguido por adición de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (8.9 mg, 0.0077 mmoles). La reacción fue purgada
 25 con nitrógeno y agitada a 55°C durante 12 horas. La reacción

fue enfriada y concentrada. El residuo fue tomado en DCM mínimo y purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con hexanos:acetato de etilo (1:1) para producir el 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonilo)bifenil-3-

5 il)acetato de etilo (20 mg, rendimiento 44%) como un aceite claro.

[00256] Etapa B: El 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-4'-(metilsulfonil)bifenil-3-il)acetato de etilo (20 mg, 0.0338 mmoles) fue diluido con dioxano (1 ml) seguido por la adición
 10 de NaOH (0.0676 ml, 0.338 mmoles) y 300 μ L de agua. Después de agitación durante 3 horas, la reacción fue diluida con acetato de etilo y HCl 2 N. Las capas fueron separadas y la capa orgánica fue secada sobre MgSO₄, filtrada y concentrada para producir el ácido 2-(6-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-4'-
 15 (metilsulfonil)bifenil-3-il)acético (10 mg, rendimiento de 52.5%). (400 MHz, CD₃Cl₃, CD₃OD) 7.90 (d, 2H), 7.70 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.55 (t, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.05 (s, 3H), 2.90 (t, 2H).

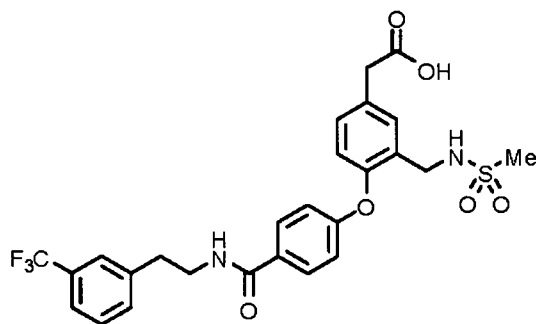
20

Ejemplo 55

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(3-(tri-fluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

25

5



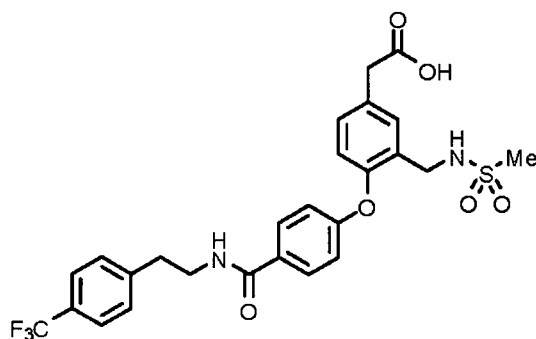
10

[00257] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 2-(3-trifluorometilfenil)etinamina. MS+ 551.1 [M + 1].

Ejemplo 56

Ácido 2-(3-(metilsulfonamidometil)-4-(4-(4-trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

15



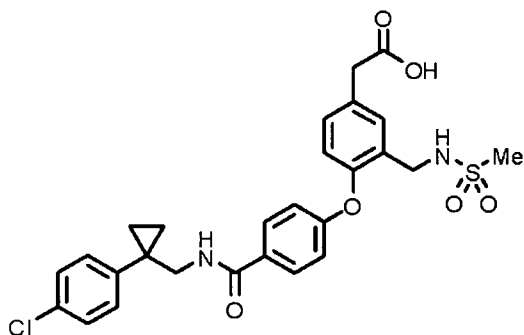
20

[00258] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con 2-(4-trifluorometilfenil)etinamina. MS+ 550.9 [M + 1].

25

Ejemplo 57

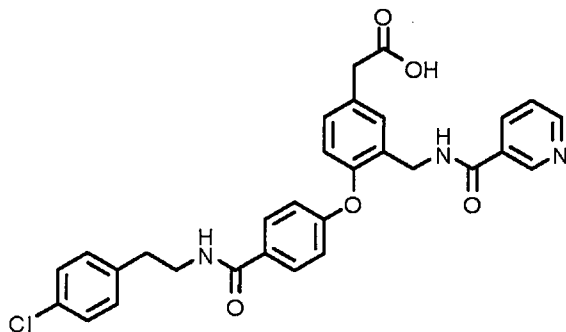
Ácido 2-(4-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)-metil-carbamoil)fenoxi)-3-(metilsulfonamidometil)fenil)acético



[00259] Preparado mediante el método del Ejemplo 14, sustituyendo 3,4-diclorobencenamina en la etapa E con (1-(4-clorofenil)ciclopropil)metanamina. MS - 541.1 [M - 1].

Ejemplo 58

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)acético



[00260] Etapa A: Una mezcla de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (1.32 g, 5.59 mmoles), N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (1.85 g, 6.71 mmoles) y

carbonato de potasio (0.93 g, 6.70 mmoles) en DMSO (10 ml) fue agitada a 90°C por 1 día. La reacción fue enfriada, diluida con acetato de etilo y lavada con 10% acuoso Na₂CO₃. La capa acuosa fue vuelta a extraer con acetato de etilo. Los lavados
5 orgánicos fueron combinados, lavados con Na₂CO₃ al 10% y salmuera, secado sobre sulfato de sodio y concentrados. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 60% acetato de etilo/hexanos dar 2-(4-(4-((4-
10 clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-butilo (1.09 g, 40%).

[00261] Etapa B: Al 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-fenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-Butilo (1.09 g, 2.22 mmoles) en 6 ml de amoníaco 7 N en dmetanol fue agregado níquel
15 Raney (0.019 g) y la reacción fue agitada bajo un globo de gas hidrógeno a temperatura ambiente. La reacción fue filtrada y concentrada para dar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-fenoxi)-3-(aminometil)fenil)acetato de ter-butilo (0.160 g, 15%).

20 **[00262]** Etapa C: Una mezcla de 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(aminometil)fenil)acetato de ter-butilo (0.015 g, 0.030 mmoles), clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (0.007 g, 0.039 mmoles) y trietilamina (0.013 ml, 0.091 mmoles) en diclorometano (1 ml) fue agitada a temperatura
25 ambiente durante 1 hora. La reacción fue cargada sobre una

muestra de gel de sílice y el producto fue eluido utilizando un sistema de gradiente de 0.5% metanol/diclorometano a 5% de metanol/diclorometano para proporcionar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)-

5 acetato de ter-butilo (0.005 g, 275%).

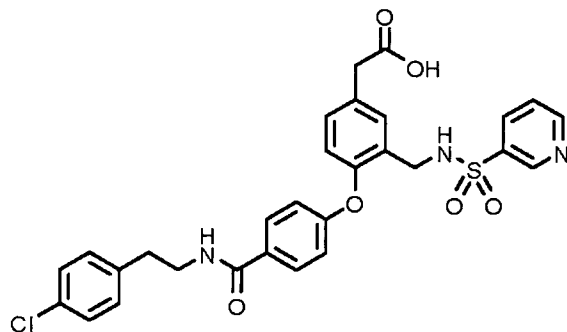
[00263] Etapa D: A una solución de 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)-acetato de ter-butilo (0.005 g, 0.008 mmoles) en diclorometano (1.0 ml) fue agregado TFA (1.0 ml) y la reacción fue agitada a
10 temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción fue concentrada para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(nicotinamidometil)fenil)-acético (0.005 g). MS -449.1 [M - CO₂H].

15

Ejemplo 59

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-
((piridina-3-sulfonamido)metil)fenil)acético

20

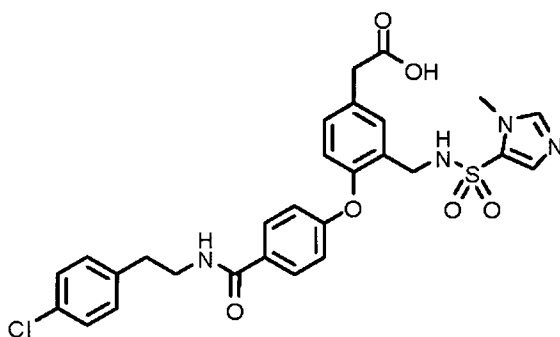


[00264] Preparado mediante el método del Ejemplo 58,
25 sustituyendo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en la

etapa C con clorhidrato de cloruro de piridin-3-sulfonilo. MS - 578.1 [M - 1].

Ejemplo 60

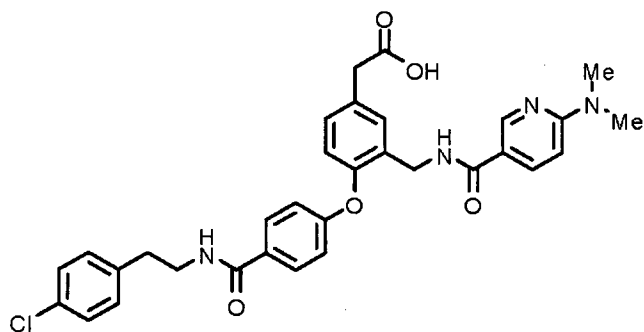
5 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-((1-metil-1H-imidazol-5-sulfonamido)metil)fenil)acético



10 [00265] Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en la
15 etapa C con cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo. MS - 581.2 [M - 1].

Ejemplo 61

20 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-((6-dimetilamino)nicotinamido)metil)fenil)acético



25

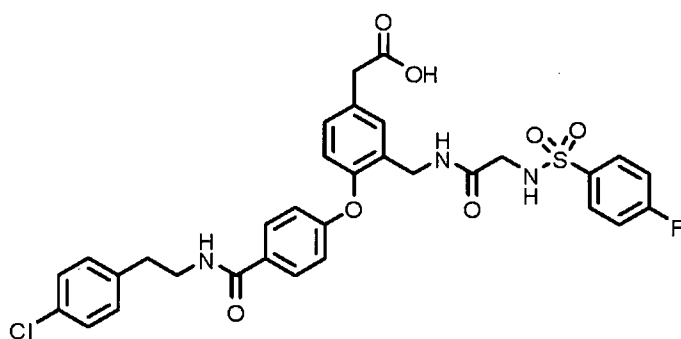
[00266] Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en la etapa C con ácido 6-(dimetilamino)nicotínico. MS -585.2 [M - 1].

5

Ejemplo 62

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-((2-(4-fluorofenilsulfonamido)acetamido)metil)fenil)acético

10



15

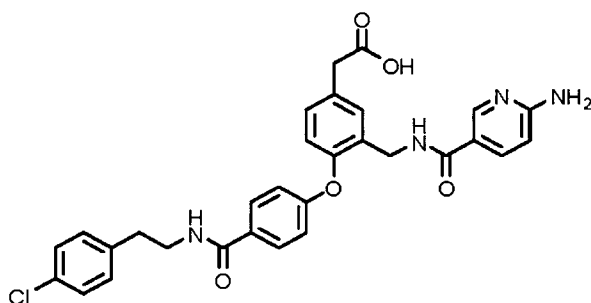
[00267] Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en la etapa C con el ácido 2-(4-fluorofenilsulfonamido)acético. MS - 608.4 [M - CO₂H].

20

Ejemplo 63

Ácido 2-(3-((6-aminonicotinamido)metil)-4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

25



5

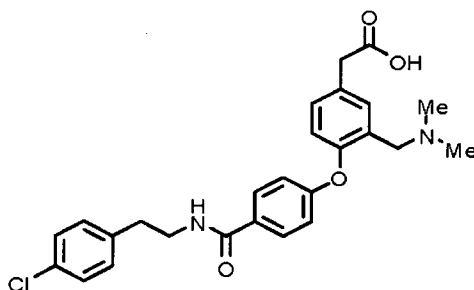
[00268] Preparado mediante el método del Ejemplo 58, sustituyendo el clorhidrato de cloruro de nicotinoilo en la etapa C con ácido 6-aminonicotínico. MS -557.1 [M - 1].

10

Ejemplo 64

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acético

15



20

[00269] Etapa A: A una solución agitada de 2-(3-(aminometil)-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (0.015 g, 0.030 mmoles) en metanol (1 ml) fue agregado ácido acético (0.012 ml, 0.212 mmoles), cianoborohidruro de sodio (0.010 g, 0.152 mmoles) y paraformaldehído (0.007 g, 0.152 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción fue cargada directamente sobre una muestra

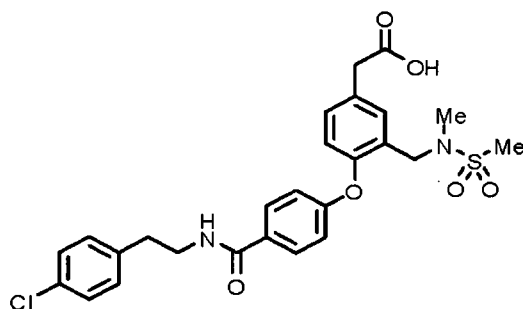
25

de gel de sílice y el producto eluido utilizando un gradiente de 0.5% metanol/diclorometano a 5% de metanol/diclorometano para proporcionar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-acetato de ter-butilo (0.005 g, 0.010 mmoles).

[00270] Etapa B: Al 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)-acetato de ter-butilo (0.005 g, 0.010 mmoles) en diclorometano (1.0 ml) fue agregado TFA (1.0 ml) y la reacción agitada por 1 hora a temperatura ambiente. La reacción fue concentrada para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((dimetilamino)metil)fenil)acético (0.005 g). MS -465.1 [M - 1].

Ejemplo 65

15 Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmethylsulfonamido)metil)fenil)acético



[00271] Etapa A: A una solución agitada de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (1.00 mg, 4.25 mmoles) y 4-hidroxibenzoato de metilo (776 mg, 5.10 mmoles) en DMSO (20 ml) fue agregado K_2CO_3 (704 mg, 5.10 mmoles). La reacción fue

calentada a 90°C durante toda la noche vía un baño de aceite. La reacción fue diluida con acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso al 10%. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con 5 carbonato de sodio acuoso al 10% y salmuera, secadas sobre MgSO₄, concentradas y purificadas mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (1.08 g).

[00272] Etapa B: A una solución agitada de 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato de metilo (1.086 mg, 2.96 mmoles) en amoníaco/metanol 7 N (30 ml) bajo nitrógeno fue agregado níquel Raney (25.3 mg, 0.296 mmoles). La reacción fue purgada con un globo de hidrógeno y agitada bajo hidrógeno durante toda la noche. La reacción fue filtrada a través de 15 papel GF y el catalizador sólido fue enjuagado con metanol y acetato de etilo. El filtrado fue concentrada, y el producto crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 4-(2-(aminometil)-4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (0.69 g).

20 [00273] Etapa C: A una solución agitada de 4-(2-(aminometil)-4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)fenoxi)benzoato de metilo (690 mg, 1.86 mmoles) en diclorometano (6 ml) fue agregada piridina (225 µL, 2.78 mmoles) seguida por cloruro de metansulfonilo (287 µL, 3.71 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente 25 durante 4 horas, tiempo después del cual piridina adicional

(1.5 eq) y cloruro de metansulfonilo (2 eq) fueron agregados. La reacción fue agitada durante una hora adicional y luego diluida con acetato de etilo y 1M HCl. La capa acuosa fue extraída con acetato de etilo y los orgánicos combinados lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . El producto crudo fue luego purificado sobre el dispositivo Biotage Horizon (40+M, 5% a 75% B:acetato de etilo) para dar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (0.754 g).

10 [00274] Etapa D: A una solución agitada de 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-(metilsulfonamidometil)fenoxi)benzoato de metilo (745 mg, 1.65 mmoles) en DMF (10 ml) fue agregada MeI (155 μL , 2.48 mmoles) seguido por K_2CO_3 (343 mg, 2.48 mmoles). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas, luego diluida con acetato de etilo y 2M HCl. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO_4 . La mezcla cruda fue purificada mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoato de metilo (0.368 g).

20 [00275] Etapa E: A una solución agitada de 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)-fenoxi)benzoato de metilo (370 mg, 0.797 mmoles) en dioxano (8 ml) fue agregada una solución de LiOH monohidratado (43.5 mg, 1.04 mmoles) en agua (2 ml) (solución 0.1M de 4:1

dioxano/agua). La reacción fue agitada durante 5 horas, luego diluido con diclorometano y HCl 2 N. La fase acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO₄. El producto
5 crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenoxi)benzoico (0.253 g).

[00276] Etapa F: A una solución agitada del ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)-
10 fenoxi)benzoico (50 mg, 0.111 mmoles) y HATU (46.5 mg, 0.122 mmoles) en DMF (1 ml) fue agregado DIEA (23.2 µL, 0.133 mmoles) seguido por 2-(4-clorofenil)etanamina (11.2 µL, 0.111 mmoles). La reacción fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron lavados con salmuera y
15 secados sobre MgSO₄. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenil)acetato de ter-butilo (0.0115 g).

[00277] Etapa G: A una solución agitada del 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenil)acetato de ter-butilo (11.5 mg, 0.019
20 mmoles) en diclorometano (1 ml) fue agregado TFA (500 ul). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas y luego concentrada. Luego el producto crudo fue purificado
25 mediante TALCO preparativa (20% metanol/diclorometano/0.5%

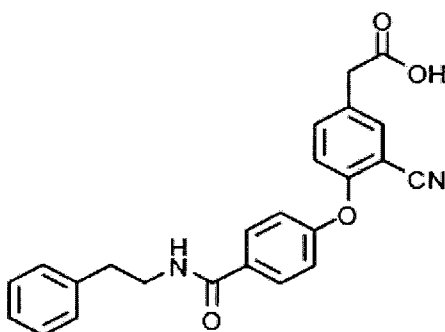
AcOH) para dar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-((N-metilmetan-2-ilsulfonamido)metil)fenil)acético (0.0123 g). MS +531.0 [M + 1].

5

Ejemplo 66

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético

10



[00278] Etapa A: Una mezcla de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (0.122 g), N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (0.150 g) y carbonato de potasio (0.086 g) fue disuelta en 2 ml de DMSO y agitada a 90°C. Después de 1 día, la reacción fue enfriada, cargada sobre una muestra de gel de sílice y el producto eluido con un gradiente de sistema de solvente de 0.5% metanol/diclorometano a 5% de metanol/diclorometano para dar el 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo (0.120 g).

[00279] Etapa B: A una solución de 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acetato de ter-butilo 0.120 g en 2 ml de diclorometano fue agregado 2 ml de TFA y la reacción

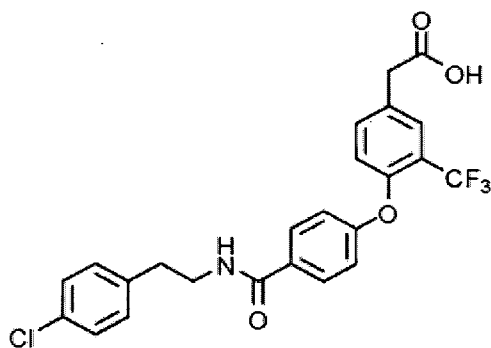
fue agitada a temperatura ambiente. Después de 1 hora la reacción fue concentrada y secada bajo vacío para dar el ácido 2-(3-ciano-4-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético (0.100 g). MS -355.3 [M - CO₂H].

5

Ejemplo 67

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-3-(trifluorometil)fenil)acético

10



15 [00280] Etapa A: A una solución agitada de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzaldehído (177 μ L, 1.30mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (359 mg, 1.30 mmoles) en DMSO (3 ml) fue agregado K₂CO₃ (270 mg, 1.95 mmoles). La reacción fue agitada a 95°C durante 2 horas y luego purificada directamente
20 mediante cromatografía en gel de sílice para dar N-(4-clorofenetil)-4-(4-formil-2-(trifluorometil)fenoxi)-benzamida (0.541 g).

[00281] Etapa B: A una solución de N-(4-clorofenetil)-4-(4-formil-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida (0.225 g, 0.502
25 mmoles) en THF (5 ml) fue agregado

metilsulfinil(metiltio)metano (0.125 g, 1.00 mmoles) seguido por hidróxido de benciltrimetilamonio (0.114 ml, 0.251 mmoles) y la reacción fue agitada a 70°C por 1 hora. La reacción fue enfriada, cargada sobre una muestra de gel de sílice y el
5 producto fue eluido utilizando un gradiente de 0.5% metanol/diclorometano a 15% de metanol/diclorometano. Se aisló (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)-vinil)-2-(trifluorometil)fenoxi)benzamida (0.220 g, rendimiento de 79.0%) que mediante TLC apareció ser una mezcla de 4:1
10 mezcla de isómeros de olefina. El material crudo fue usado directamente en la siguiente etapa.

[00282] Etapa C: A (Z)-N-(4-clorofenetil)-4-(4-(2-(metilsulfinil)-2-(metiltio)vinil)-2-(trifluorometil)fenoxi)-benzamida (0.220 g, 0.397 mmoles) fue agregado HCl (en etanol)
15 (0.993 ml, 1.99 mmoles) y la reacción calentado a 70°C por 1 hora. La reacción fue concentrada, cargada sobre sílice gel y el producto eluido utilizando un gradiente de 5% acetato de etilo/hexanos a 75% acetato de etilo/hexanos. Se aisló el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-
20 acetato de etilo (0.165 g, rendimiento de 82.1%) como un sólido blanco.

[00283] Etapa D: A una solución de 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acetato de etilo (0.165 g, 0.326 mmoles) en metanol/THF (1:1), se
25 agregaron 5 ml de LiOH-H₂O (0.0684 g, 1.63 mmoles) y 3 gotas de

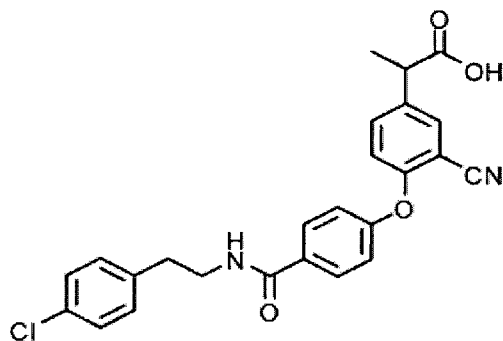
agua y la reacción fue agitada durante 1 hora. La reacción fue diluida con acetato de etilo, lavada con HCl 2 N y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El material
 5 eluyendo con un gradiente de 0.5% de metanol/diclorometano que contiene 0.5% de AcOH a 7% metanol/diclorometano que contiene 0.5% de AcOH para proporcionar el ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-(trifluorometil)fenil)acético (0.112 g). MS +478.3 [M + 1]. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49
 10 (bt, NH), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.02-7.06 (m, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.3 Hz, 2H).

15

Ejemplo 68

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoico

20



[00284] Etapa A: A una solución agitada de diisopropilamina
 25 en 2 ml de THF a -78°C fue agregado n-butil litio (0.61 ml). La

reacción fue agitada durante 30 minutos tiempo después del cual una solución de 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (0.300 g) en THF (2 ml) fue agregada gota a gota durante 20 minutos a -78°C . La reacción fue calentada a 0°C y luego
5 transferida a un matraz que contiene 2 ml de THF y MeI (0.080 ml). La reacción fue acidificada con HCl 2 M y extraída con acetato de etilo. Los orgánicos combinados fueron luego lavados con salmuera y secados sobre MgSO_4 . El producto concentrado fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice utilizando
10 un sistema de solvente de 5% a 50% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el 2-(3-ciano-4-fluorofenil)propanoato de ter-butilo (0.140g).

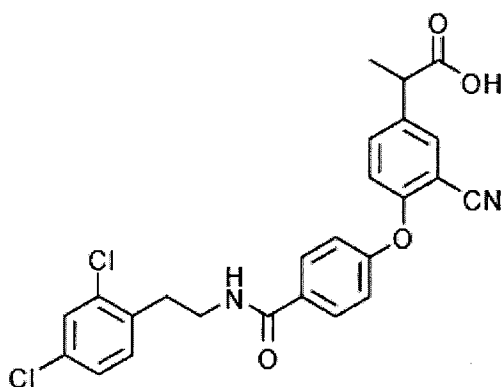
[00285] Etapa B: Un matraz fue cargado con 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (0.070 g), N-(4-
15 clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (0.105 g) y carbonato de potasio (0.047 g) en 1 ml de DMSO y agitado a 95°C por un día. La reacción fue tomada en diclorometano y lavada con agua. La capa orgánica fue recolectada, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El material crudo fue purificado mediante
20 cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un sistema de solvente de 5%-80% de acetato de etilo/hexanos para dar el 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-propanoato de ter-butilo (0.102).

[00286] Etapa C: Un matraz fue cargado con 2-(4-(4-((4-
25 clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoato de ter-

butilo (0.098 g) en 1 ml de diclorometano y 1 ml de TFA y la reacción fue agitada durante 1 hora. La reacción fue concentrada y secada bajo vacío. Se aisló el ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)propanoico (0.080 g). MS +449.1 [M +1].

Ejemplo 69

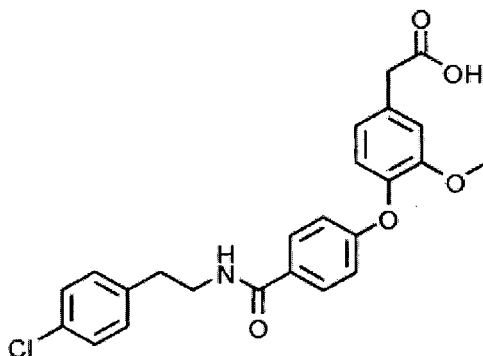
Ácido 2-(3-ciano-4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)fenil)propanoico



[00287] Preparado mediante el método del Ejemplo 68 sustituyendo la N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida en la etapa B con N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida. MS +483.0 [M +1].

Ejemplo 70

Ácido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-3-metoxifenil)acético



5

[00288] Etapa A: El 2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)acetato de metilo (0.204 g, 1.04 mmoles), N-(4-clorofenetil)-4-iodobenzamide (0.200 g, 0.519 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptandiona (0.00956 g, 0.0519 mmoles), Cu(I)Cl (0.0257 g, 0.259 mmoles) y Cs₂CO₃ (0.338 g, 1.04 mmoles) fueron agitados conjuntamente en NMP (2 ml) durante 1 hora. La reacción fue cargada sobre gel de sílice y el producto eluido utilizando un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos a 100% acetato de etilo/hexanos. Se aisló el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoyl)fenoxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (0.105 g, rendimiento de 44.6%) como un sólido amarillo.

[00289] Etapa B: A una solución de 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoyl)fenoxi)-3-metoxifenil)acetato de metilo (0.065 g, 0.143 mmoles) en metanol/THF (1:1, 3 ml) fue agregado NaOH (0.100 ml, 0.500 mmoles). Después de 5 minutos, la reacción fue enfriada con 10 ml de HCl 2 N y el producto fue extraído en acetato de etilo. La capa orgánica fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio y concentrada. El material crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de

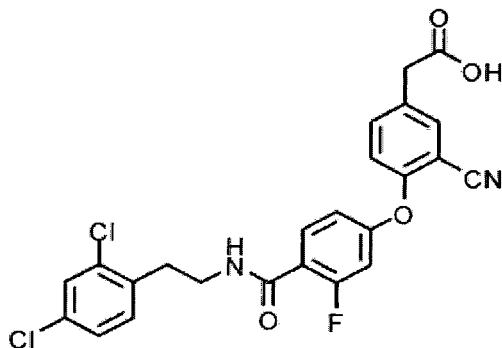
sílice, eluyendo con un gradiente de 0.5% metanol/diclorometano (que contiene 0.5% de AcOH) a 7.5% de metanol/diclorometano que contiene (0.5% AcOH) para proporcionar el 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-metoxifenil)acético (0.041 g, 5 rendimiento de 65.1%) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 8.37-8.41 (bt, NH), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

10

Ejemplo 71

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-fluorofenoxi)fenil)acético

15



20

[00290] Etapa A: A una solución agitada del ácido 2-fluoro-4-hidroxibenzoico (200 mg, 1.28 mmoles) en DMF (3 ml) a temperatura ambiente fueron agregados HATU (536 mg, 1.41 mmoles) y DIEA (268 μL , 1.54 mmoles). La reacción fue agitada 25 durante 30 minutos y luego se agregó 2-(2,4-

diclorofenil)etanamina (193 μ L, 1.28 mmoles). La reacción fue agitada durante toda la noche, luego concentrada y diluida con agua y diclorometano. La capa acuosa fue extraída con diclorometano y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y secadas sobre MgSO_4 . El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice) para dar N-(2,4-diclorofenetil)-2-fluoro-4-hidroxibenzamida (0.420 g).

[00291] Etapa B: A una solución agitada de N-(2,4-diclorofenetil)-2-fluoro-4-hidroxibenzamida (420 mg, 1.28 mmoles) y 2-(3-ciano-4-fluorofenil)acetato de ter-butilo (361 mg, 1.54 mmoles) en DMSO (6 ml) fue agregado K_2CO_3 (265 mg, 1.92 mmoles). La reacción fue calentada y agitada a 70°C durante una hora. Luego la reacción agitada a 90°C durante toda la noche. La reacción fue diluida con agua y acetato de etilo. La fase acuosa fue extraída con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con Na_2CO_3 al 10% y salmuera, secada sobre MgSO_4 , filtrada y concentrada. El producto crudo fue purificado mediante cromatografía en gel de sílice para dar el 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)-3-fluorofenoxi)-3-cianofenil)acetato ter-butilo (0.0157 g).

[00292] Etapa C: A una solución agitada de 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)-3-fluorofenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-butilo (15 mg, 0.0276 mmoles) en diclorometano fue agregado TFA. La reacción fue agitada durante 2 horas y luego concentrada. El material crudo fue purificado mediante TLC

preparativa (10% de metanol/0.5% de AcOH/diclorometano). La sección apropiada fue recolectada y luego purificada una segunda vez mediante TLC preparativa para proporcionar el ácido 2-(4-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)-3-fluorofenoxi)-3-

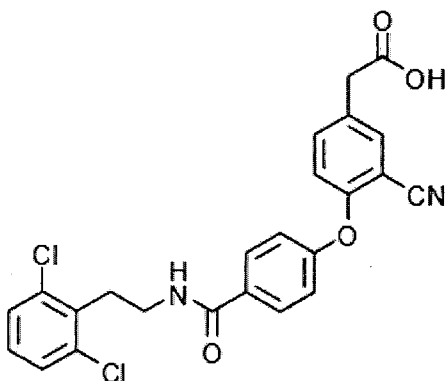
5 cianofenil)acético (0.0042 g). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.74 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 4H), 3.05 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H).

10

Ejemplo 72

Ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)fenil)acético

15



[00293] Etapa A: La resina TFP (1.33 mmol/g; 2.872 g, 3.820
20 mmoles) fue colocada en un recipiente y DMA (5 ml) fue agregado a la resina. El recipiente fue colocado sobre un agitador durante 15 minutos y se agregaron ácido 4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoico (1.500 g, 4.245 mmoles), DIC (0.7311 ml, 4.669 mmoles) y DMAP (0.5704 g, 4.669 mmoles) a la
25 mezcla y el recipiente fue colocado sobre el agitador. La

mezcla fue filtrada, lavada con DMA, THF, diclorometano y éter y secada por aire para dar 3.11 g de (4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato enlazado a resina.

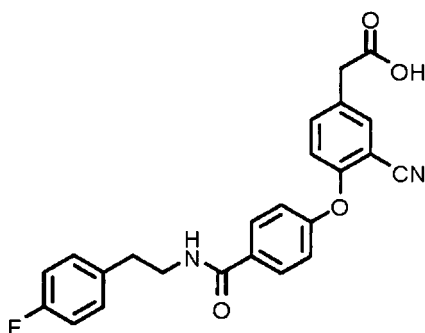
[00294] Etapa B: El éster de (4-(4-(2-ter-butoxi-2-oxoetil)-2-cianofenoxi)benzoato) enlazado a resina de TFP (0.1968 g, 0.09840 mmoles) fue agregado a un frasco. Se agregó THF (2 ml) y se permite que la resina se hinche. Se agregó 2-(2,6-diclorofenil)etanamina, (1 M en THF; 0.08200 ml, 0.082 mmoles) al frasco y el frasco fue colocado sobre un agitador. Después de 16 horas, la mezcla fue decantada y la resina fue enjuagada con THF (3 X 2ml). La solución de THF combinada fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue secado bajo alto vacío para dar el 2-(4-(4-((2,6-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-butilo (0.034 g), que fue usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

[00295] Etapa C: El 2-(4-(4-((2,6-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acetato de ter-butilo (34 mg, 0.065 mmoles) fue disuelto en diclorometano (1 ml) y se agregó TFA (1 ml). Después de agitación durante 45 minutos, la mezcla fue concentrada bajo presión reducida para dar el ácido 2-(3-ciano-4-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)acético (0.034 g).

Ejemplo 73

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)fenil)-
acético

5

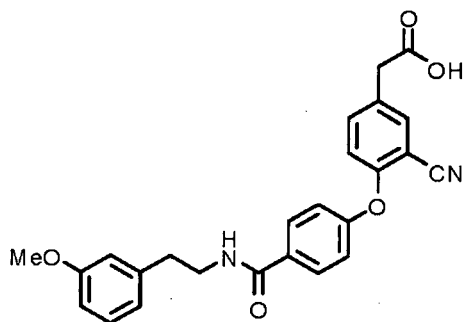


- 10 [00296] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con 2-(4-fluoro-fenil)etanamina.

Ejemplo 74

- 15 Acido 2-(3-ciano-4-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-
fenil)acético

20

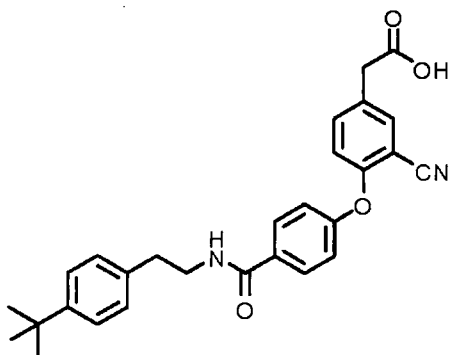


- [00297] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
25 2-(3-metoxi-fenil)etanamina.

Ejemplo 75

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-ter-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-fenil)acetico

5

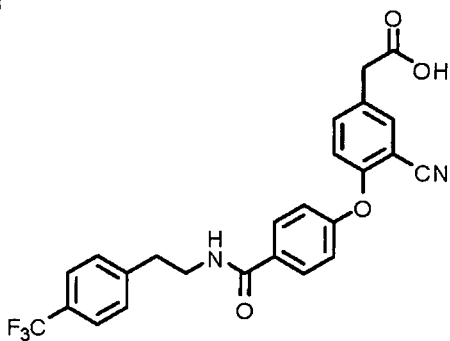


- 10 [00298] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con 2-(4-ter-butilfenil)etanamina.

Ejemplo 76

- 15 Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-trifluorometilfenetilcarbamoil)-fenoxi)fenil)acético

20



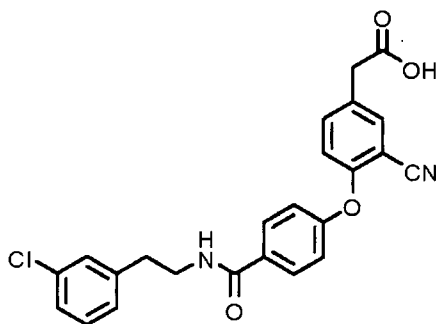
- [00299] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con 2-(4-trifluoro-metilfenil)etanamina.

25

Ejemplo 77

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-
fenil)acético

5

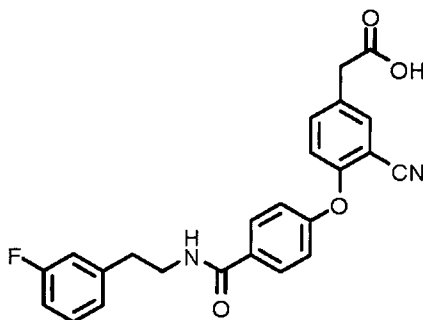


[00300] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
2-(3-clorofenil)etanamina.

Ejemplo 78

15 Acido 2-(3-ciano-4-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)-
fenil)acético

20

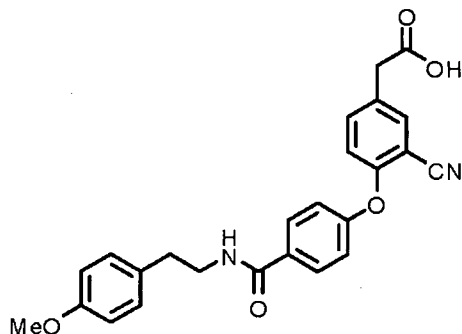


[00301] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
2-(3-fluoro-fenil)etanamina.

25

Ejemplo 79

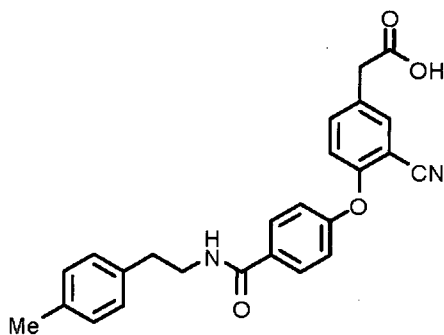
Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi) -
fenil)acético



[00302] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
2-(4-metoxi-fenil)etanamina.

Ejemplo 80

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil) fenoxi) -
fenil)acético

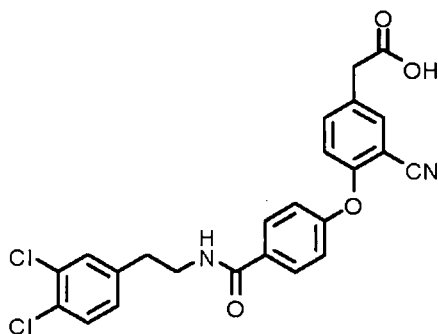


[00303] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
2-(4-metil-fenil)etanamina.

Ejemplo 81

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)-
fenil)acético

5

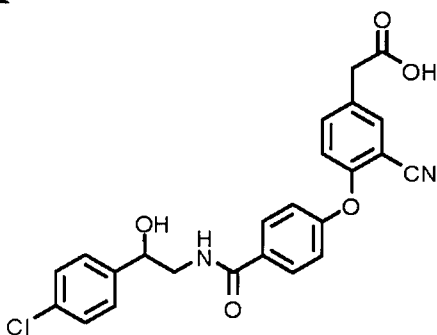


[00304] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
10 2-(3,4-dicloro-fenil)etanamina.

Ejemplo 82

Acido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)-
15 3-cianofenil)acético

20



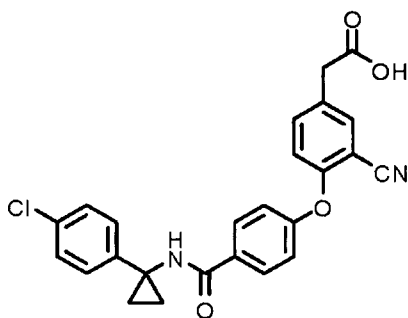
[00305] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
clorhidrato de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol.

25

Ejemplo 83

Acido 2-(4-(4-(1-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético

5



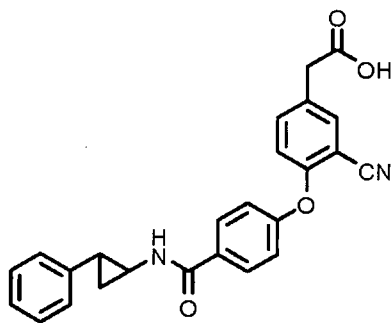
[00306] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con clorhidrato de 1-(4-clorofenil)ciclopropanamina.

10

Ejemplo 84

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(2-fenilciclopropilcarbamoil)fenoxi)-fenil)acético

15



20

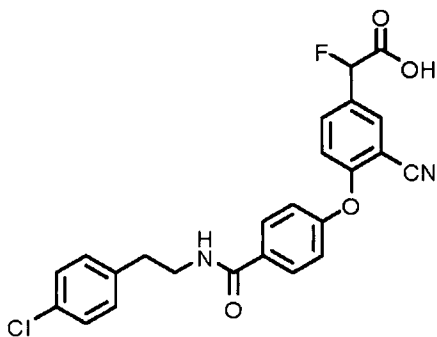
[00307] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con 2-fenilciclopropilamina.

25

Ejemplo 85

Acido 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacético

5



[00308] Etapa A: El 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-ciano-fenil)acetato de ter-butilo (0.400 g) y azida de 4-
 10 metilbencensulfonilo (0.193 g) fueron disueltos en 5 ml de acrilonitrilo y tratados con DBU (0.152 ml). La reacción fue agitada durante 4 horas, luego concentrada, diluida con acetato de etilo y lavada con agua. La capa orgánica fue secada, filtrada, concentrada sobre gel de sílice y purificada mediante
 15 cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-diazoacetato de ter-butilo (0.48 g) como un sólido amarillo brillante.

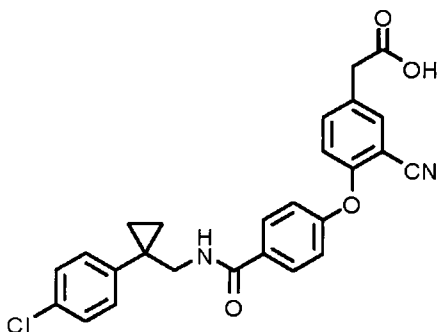
[00309] Etapa B: Un matraz fue cargado con 2-(4-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-diazoacetato de
 20 ter-butilo (0.108 g), 5 ml de éter y HF piridina (0.30 g). La reacción fue agitada a 40°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo y neutralizada con solución de bicarbonato acuosa saturada. La capa orgánica fue separada y lavada con salmuera, secada, filtrada y concentrada
 25 sobre gel de sílice. El material crudo fue purificado mediante

cromatografía en gel de sílice para proporcionar el 2-(4-(4-
((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoro-
acetato de ter-butilo (0.026 g) como un aceite incoloro.

[00310] Etapa C: Un matraz fue cargado con 2-(4-(4-((4-
5 clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-2-fluoroacetato de
ter-butilo (0.026 g), 0.5 ml de diclorometano y 0.2 ml de TFA.
La reacción fue concentrada y el residuo fue disuelto en una
cantidad mínima de diclorometano y colocada bajo alto vacío
para dar un sólido. El procedimiento fue repetido para dar el
10 ácido 2-(4-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)-
2-fluoroacético (0.024 g) como un sólido color canela.

Ejemplo 86

Acido 2-(4-(4-((1-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)-
15 fenoxi)-3-cianofenil)acético

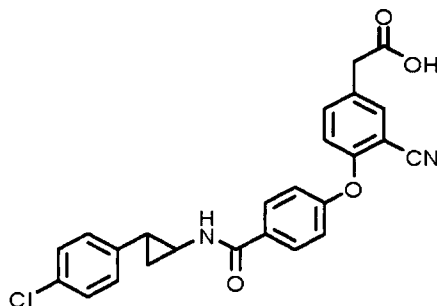


[00311] Preparado mediante el método del ejemplo 72,
sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con
(1-(4-cloro-fenil)ciclopropil)metanamina.

Ejemplo 87

Acido 2-(4-(4-(2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamoil)fenoxi)-3-cianofenil)acético

5



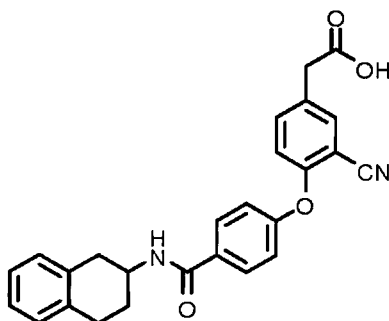
[00312] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con 2-(4-clorofenil)-ciclopropanamina.

10

Ejemplo 88

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-carbamoyl)fenoxi)fenil)acético

15



20

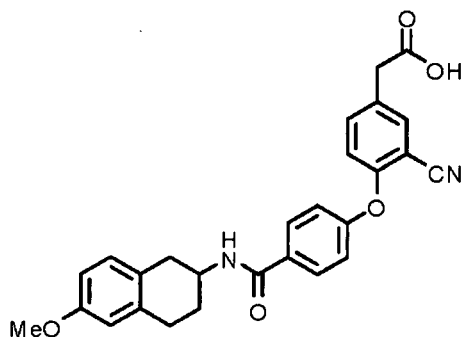
[00313] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con clorhidrato de 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina.

25

Ejemplo 89

Acido 2-(3-ciano-4-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil) fenoxi) fenil) acético

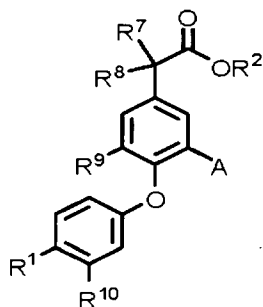
5



- 10 [00314] Preparado mediante el método del ejemplo 72, sustituyendo la 2-(2,6-diclorofenil)etanamina en la etapa B con clorhidrato de 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



(I)

o una sal del mismo, donde:

10

R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;

L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;

W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;

R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

15 L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)$, a condición de que cuando W es $-NR^3CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, OH, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

20

Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , SF_5 , metilo, etilo, ciclopropilo, t-butilo o OMe o Ar^1 es 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido por metoxi,

25

a condición de que cuando Ar^1 es naftilo o 1,2,3,4-tetrahidronaftilo entonces n es 0;

R^2 es H, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $\text{CHR}^e(\text{CH}_2)_q\text{R}^f$;

5 q es 1 a 6;

R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están
10 unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

15 A es CN , CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{NR}^{4a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $\text{CH}_2\text{NR}^{4b}\text{SO}_2\text{R}^6$, Cl, OMe, (1-4C)alquilo, ciclopropilo, H, F, Br, CH_2NH (1-4C alquilo), CH_2N (1-4C alquilo) $_2$, tienilo o fenilo que está sin sustituir o sustituido con SO_2Me ;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

20 R^5 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi, $\text{C}_3\text{-C}_6$ cicloalquilo, hetAr^1 o Ar^2 ;

R^6 es $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, NH ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo), N ($\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo) $_2$, Ar^3 o hetAr^2 ;

hetAr^1 es un heteroarilo de 6 miembros que está sin
25 sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados

independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula $-NR^{5a}R^{5b}$, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos
5 forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con
10 uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

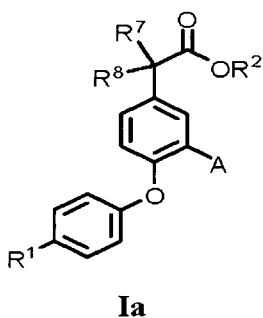
Ar³ es como se define para Ar²;

R⁷ y R⁸ son independientemente H, metilo o F;

15 R⁹ es H o metilo; y

R¹⁰ es H o F.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula Ia



25

caracterizado porque:

R^1 es $Ar^1-L^1-W-L^2-$;

L^2 es $-(CR^cR^d)_m-$;

W es $-CONR^{3a}-$ o $-NR^{3b}CO-$;

5 R^{3a} y R^{3b} son cada uno H o metilo;

L^1 es $-(CR^aR^b)_n-$, $-(CH=CH)-$ o $-O(CR^aR^b)-$, a condición de que cuando W es $-NR^{3b}CO-$ entonces L^1 no es $-(CH=CH)-$;

n y m son independientemente 0, 1 ó 2;

10 cada uno de R^a , R^b , R^c y R^d es independientemente H, F, metilo o ciclopropilo o R^a y R^b o R^c y R^d junto con el carbono al cual están unidos forman un anillo de ciclopropilo;

Ar^1 es fenilo o naftilo, cada uno de los cuales está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CN, CF_3 , CHF_2 , CH_2F ,
15 SF_5 , metilo, etilo y ciclopropilo, a condición de que cuando Ar^1 es naftilo entonces n es 0;

R^2 es H, C_1-C_6 alquilo, un residuo de un aminoácido o dipéptido o $CHR^e(CH_2)_qR^f$;

q es 1 a 6;

20 R^e es H, metilo o etilo;

R^f es NR^gR^h , en la cual R^g y R^h cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo C_1-C_4 alquilo o R^g y R^h junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que
25 contiene opcionalmente un segundo heteroátomo del anillo

166

seleccionado de N y O, en donde dicho anillo heterocíclico está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de C₁-C₆ alquilo;

A es CN, CH₂NH₂, CH₂NR^{4a}C(=O)R⁵ o CH₂NR^{4b}SO₂R⁶, Cl, OMe,
5 (1-4C)alquilo o ciclopropilo;

R^{4a} y R^{4b} son cada uno H o metilo;

R⁵ es C₁-C₆ alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₃-C₆ cicloalquilo, hetAr¹ o Ar²;

R⁶ es C₁-C₆ alquilo, NH(C₁-C₆ alquilo), N(C₁-C₆
10 alquilo)₂, Ar³ o hetAr²;

hetAr¹ es un heteroarilo de 6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno y un grupo de fórmula -NR^{5a}R^{5b}, en la cual cada uno de R^{5a} y R^{5b} representa
15 independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C) alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino;

hetAr² es un heteroarilo de 5-6 miembros que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados
20 independientemente de C₁-C₄ alquilo;

Ar² es fenilo que está sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, CN, SF₅, ciclopropilo, un grupo C₁-C₄ alquilo, un grupo C₁-C₄ alcoxi y un grupo fluoro C₁-C₄ alquilo;

25 Ar³ es como se define para Ar²;

R^7 y R^8 son independientemente H, metilo.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, donde $-L^1-W-L^2-$ es seleccionado de $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$, $-\text{CONHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{COCH}_2-$, ciclopropiliden CH_2NHCO , $-\text{CH}_2\text{ONHCO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{NHCO}-$ y $-\text{ciclopropilidinNHCO}-$.

4. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde Ar^1 es un grupo naftilo o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, CF_3 , OMe, Me y t-Bu o un grupo 1,2,3,4-tetrahidronaftilo que está sin sustituir o sustituido con OMe.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, donde Ar^1 es naftilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 4-cloro-3-fluorofenilo, 3-cloro-4-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, 3-fluoro-4-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 2,6-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 4-ter-butilfenilo, 3-fluorofenilo y 4-metilfenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo o 6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo.

6. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el grupo heteroarilo de 6 miembros

en hetAr^1 es un grupo piridilo y el heteroarilo de 5-6 miembros en hetAr^2 es un grupo imidazolilo o piridilo.

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, donde R^5 es C_1-C_6 alquilo; C_1-C_6 alcoxi; C_3-C_6 cicloalquilo; 5 piridilo que está sin sustituir o sustituido por un átomo de halógeno o un grupo de fórmula $-\text{NR}^{5a}\text{R}^{5b}$ en el cual cada R^{5a} y R^{5b} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo (1-4C)alquilo o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo pirrolidinilo, piperidinilo o morfolino; 10 o un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno y R^6 es C_1-C_6 alquilo, $\text{NH}(C_1-C_6 \text{ alquilo})$, $\text{N}(C_1-C_6 \text{ alquilo})_2$, un grupo fenilo que está sin sustituir o sustituido por uno o dos átomos de halógeno, piridilo o imidazolilo que está sin sustituir o sustituido con un grupo 15 C_1-C_3 alquilo.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, donde R^5 es metilo, metoxi, ciclohexilo, pirid-2-ilo, pirid-3-ilo, pirid-4-ilo, 6-cloro-pirid-3-ilo, 6-amino-pirid-3-ilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilo o 4-fluorofenilo y R^6 es metilo, 20 dimetilamino, 4-fluorofenilo, 2,4-diclorofenilo, pirid-3-ilo, 1-metilimidazol-5-ilo o 6-dimetil-aminopirid-3-ilo.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil- 25 aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo,

isonicotinamidometilo, 6-cloropirid-3-ilamidometilo, 6-aminopirid-3-ilamidometilo, 6-pirrolidin-1-ilpirid-3-ilamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, 1-metilimidazol-5-ilsulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, donde A es seleccionado de ciano, acetamidometilo, ciclohexilamidometilo, metoxycarbonil-aminometilo, picolinamidometilo, nicotinamidometilo, isonicotinamidometilo, 4-fluorobenzamidometilo, metilsulfonamidometilo, N,N-dimetilsulfamoilamino, 4-fluorofenilsulfonamidometilo, 2,4-dichlorofenil-sulfonamidometilo, pirid-3-ilsulfonamidometilo, 6-dimetilaminopirid-3-ilaminometilo, 2-(4-fluorofenilsulfonamido) acetamidometilo, dimetilaminometilo, (N-metilmetilsulfonamido)metilo, H, F, Br, Cl, metilo, etilo, ciclopropilo, CH_2NH_2 , CH_2NMe_2 , tienilo, SO_2Me , fenilo, 3-metilsulfonilfenilo y 4-metilsulfonilfenilo.

11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde R^2 es hidrógeno.

12. El compuesto de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 11, donde R^7 y R^8 son H.

13. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-12, donde R^9 es H.

14. El compuesto de conformidad con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 o 3-13, donde R^{10} es H.

15. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o portador farmacéuticamente
10 aceptable.

16. Un método para el tratamiento de una alteración inmunológica en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las
15 reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

17. El método de conformidad con la reivindicación 16, donde la alteración inmunológica es seleccionada de condiciones inflamatorias, alteraciones inmunes, asma, rinitis alérgica, eczema, psoriasis, dermatitis atópica, fiebre, sepsis, lupus
20 eritematoso sistémico, diabetes, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, aterosclerosis, rechazo de implante, enfermedad de intestino inflamatorio, cáncer, infección viral, trombosis, fibrosis, rubor, enfermedad de Crohn, colitis
25 ulcerativa, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

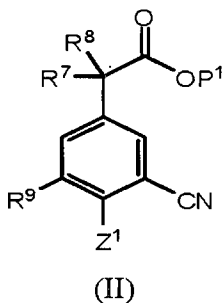
inflamación, dolor, conjuntivitis, congestión nasal y urticaria.

18. El compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

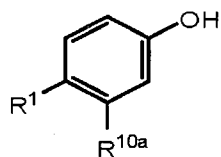
19. El uso del compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una alteración inmunológica.

20. Un proceso para la preparación de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende:

(a) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es CN, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H o F, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula:



en la cual P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



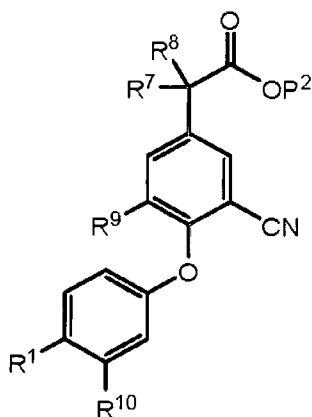
(III)

5

en la cual R^{10a} es H o F en presencia de una base; o

(b) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $-CH_2NH_2$, R^{10} es H y R^7 y R^8 son independientemente H o Me, reducir un compuesto correspondiente de fórmula (IV)

10

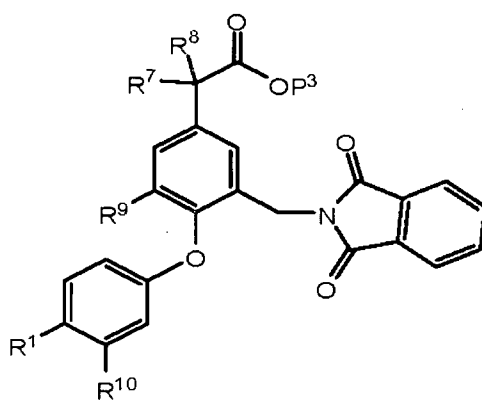


15

en la cual P^2 es como se define para P^1 ; o

(c) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $-CH_2NH_2$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, escindir un compuesto correspondiente de fórmula (V)

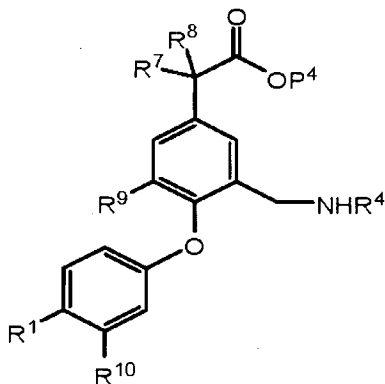
25



(V)

en la cual P^3 es como se define para P^1 ; o

(d) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es $\text{CH}_2\text{NR}^4\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ o $\text{CH}_2\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^6$, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente de fórmula (VI)

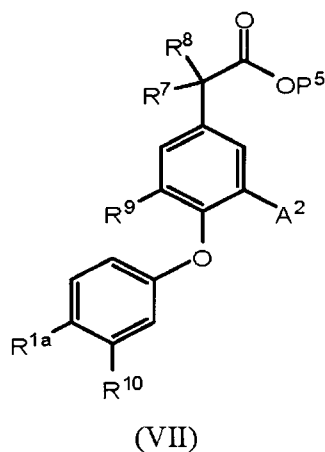


(VI)

en la cual P^4 es como se define para P^1 ; con un compuesto de fórmula R^5COZ^2 o $\text{R}^6\text{SO}_2\text{Z}^3$, en las cuales Z^2 y Z^3 representa cada uno un átomo o grupo saliente; o

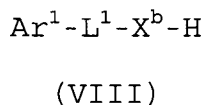
(e) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 y R^8

son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto de fórmula (VII)



10

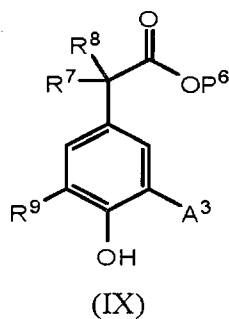
en la cual P^5 es como se define para P^1 , A^2 representa A o una forma protegida del mismo y R^{1a} representa $H-X^a-L^2-$ en la cual X^a representa HN o $OC(=O)$ o un derivado reactivo del mismo; con un compuesto de fórmula (VIII)



en la cual X^b representa $C(=O)O$ o NH o un derivado reactivo del mismo; o

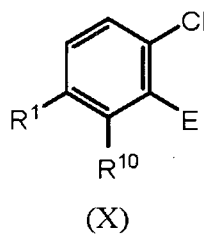
20 (f) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es H, F o Cl, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)

25



5

en la cual A^3 es H, F o Cl y P^6 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X)

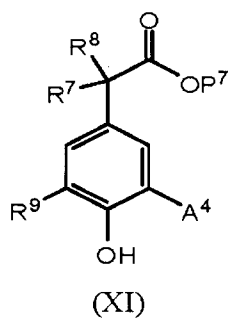


10

en donde E es un grupo extractor de electrones, en presencia de una base; y si se desea remover dicho grupo extractor de electrones; o

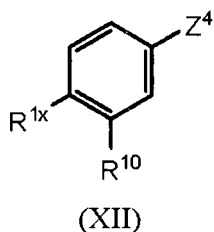
(g) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es OMe o (1-4C)alquilo, R^7 y R^8 son independientemente H o Me y R^{10} es H, acoplar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XI)

20



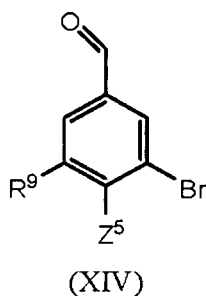
25

en la cual A^4 es OMe o (1-4C)alquilo, respectivamente y P^7 es como se define para P^1 , con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XII)



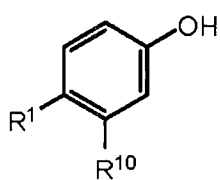
10 en presencia de una base, en la cual Z^4 representa un átomo o grupo saliente y R^{1x} representa un grupo extractor de electrones convertible a un grupo R^1 ; o

(h) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es Br o ciclopropilo, R^7 y R^8 son H y R^{10} es H, acoplamiento de un
15 compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XIV)



en la cual Z^5 es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula (XV)

25



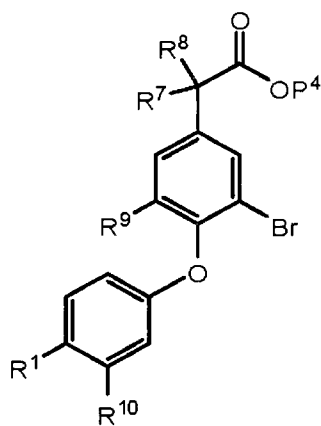
(XV)

5

en presencia de una base, seguido de convertir el grupo carbonilo a un grupo carboxilo; o

(i) para un compuesto de fórmula (I) en la cual A es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO₂Me, R⁹ es H, R⁷ y R⁸ son independientemente H o Me y R¹⁰ es H, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVI)

15



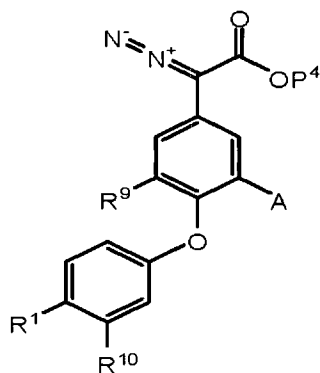
(XVI)

20

con un compuesto que tiene la fórmula A⁵-ZnX, en presencia de un catalizador de paladio (0) o con un compuesto que tiene la fórmula A⁵B(OH)₂ en presencia de una base y un catalizador de paladio (0), en donde A⁵ es metilo, tienilo, fenilo o fenilo sustituido con SO₂Me y X es un haluro; o

MB

(j) para un compuesto de fórmula (I) en la cual R^7 es F, R^8 es H y R^{10} es H, tratar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (XVII)



(XVII)

con fluoruro de hidrógeno y
remover cualesquier grupo o grupos protectores y si
se desea, formar una sal.



No. 09-025722- -00000-0000

Fecha: 2009-03-12 16:17:34 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 179

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- ◆ Descripción de la invención [x] 29
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Eduardo Naranjo
Firma Responsable

Fecha 12-03-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 25722
	Solicitud internacional	PCT/US2007/076378
	Fecha inicio fase nacional	21/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3808

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 27. MAR. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	9 25722
	Solicitud internacional	PCT/US2007/076378
	Fecha inicio fase nacional	21/03/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	3809

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
Fecha 27 MAR. 2009
Adpall