(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 582 161**

(51) Int. Cl.:

C07D 311/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
C07D 311/58 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2009** **E 13195749 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016** **EP 2826774**

(54) Título: **Derivados del ácido fenoxicroman carboxílico sustituidos en 6**

(30) Prioridad:

25.06.2008 US 75615 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.09.2016

(73) Titular/es:

ARRAY BIOPHARMA, INC. (100.0%)
3200 Walnut Street
Boulder, CO 80301, US

(72) Inventor/es:

BURGESS, LAURENCE, E.;
CLARK, CHRISTOPHER, T.;
COOK, ADAM;
CORRETTE, CHRISTOPHER, P.;
DELISLE, ROBERT, KIRK;
DOHERTY, GEORGE, A.;
HUNT, KEVIN, W.;
ROMOFF, TODD y
KIM, GANGHYEOK

(74) Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

ES 2 582 161 T3

DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido fenoxicroman carboxílico sustituidos en 6

La presente invención se refiere a nuevos intermedios de compuestos útiles en terapia. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos útiles como intermedios para preparar ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico sustituidos en 6 útiles en el tratamiento y la prevención de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis alérgica y dermatitis atópica, y otras enfermedades inflamatorias mediadas por prostaglandina D_2 (PGD_2).

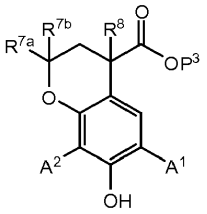
El DP2 es un receptor acoplado a proteína G que es expresado selectivamente en tipos celulares que median la inflamación alérgica, incluyendo mastocitos, basófilos, eosinófilos y células Th2, y existen cada vez más pruebas de que desempeña un papel crítico en la patofisiología de la alergia (Hirai et. al., Journal of Experimental Medicine (2001) 193:255-261). Los lingandos endógenos para DP2 (PGD2 y sus metabolitos activos) se obtienen mediante mastocitos activados y mediante células Th2, y se pueden detectar fácilmente en sitios de enfermedad alérgica. El antagonismo de DP2 promueve la migración y o activación de basófilos, eosinófilos y células Th2 in vitro e in vivo (Kostenis y Ulven, Trends in Molecular Medicine (2006) 12:1471-148-158), sugiriendo que este receptor puede conducir procesos mórbidos *in vivo*. En apoyo de esto, los ratones deficientes en DP2 mediante inactivación génica a través de recombinación homóloga muestran signos de respuestas alérgicas reducidas en modelos preclínicos de asma y dermatitis atópica. Se han dado a conocer resultados similares usando inhibidores de pequeñas moléculas selectivos de DP2 (repasado en Pettipher, et. al., Nature Reviews Drug Discovery (2007) 6:313-325).

La validación clínica para DP2 como una diana para la enfermedad alérgica también es proporcionada por Ramatrobán (BAY u34505). Ramatrobán se desarrolló originalmente como un antagonista del receptor de tromboxano A2 (TP), pero mostró actividad clínica inesperada en alergia, que no se pudo explicar fácilmente por su actividad frente a TP. Se ha mostrado recientemente que Ramatrobán es también un inhibidor de DP2, y su actividad en modelos preclínicos de alergia se puede recapitular usando inhibidores selectivos de DP2 pero no de TP (Sugimoto et. al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics (2003) 305:347-352; Takeshiti et. al., International Immunology (2004) 16:947-959). Estos hallazgos apoyan la visión de que la eficacia clínica observada con Ramatrobán en enfermedad alérgica es debida a su actividad frente a DP2. Ramatrobán está actualmente aprobado en Japón para el tratamiento de la rinitis alérgica estacional. Basándose en la validación de DP2 como una diana farmacéutica en alergia, se ha buscado desarrollar inhibidores de DP2 para el tratamiento de la enfermedad alérgica, y el primero de estos ha entrado ahora en desarrollo clínico.

La solicitud de patente internacional, número de publicación WO 2004/058164, describe, *entre otros*, ciertos derivados de ácido fenoxifenilacético sustituidos en 2 que modulan el receptor selectivo de PGD_2 CRTH2 (molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células Th2), actualmente más habitualmente denominado como DP2. Se afirma que los compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunitarias tales como asma e inflamación alérgica.

La presente invención proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en:

- un compuesto que tiene la fórmula **VI:**

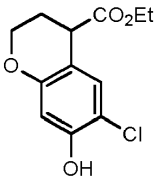


VI

en la que:

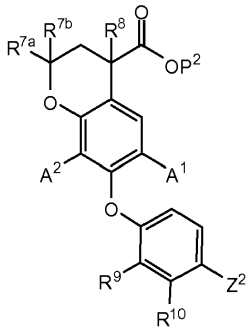
P^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
A^1 es Cl, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
A^2 es (alquilo C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo; y
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo,

- un compuesto que tiene la fórmula:



y

- un compuesto que tiene la fórmula **IV:**

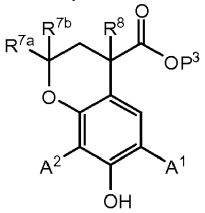


IV

en la que:

P^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
Z^2 es $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo del mismo;
A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo;
R^9 es hidrógeno, metilo, flúor o NO_2; y
R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula **VI:**

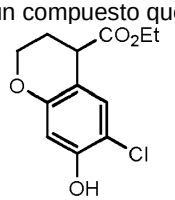


VI

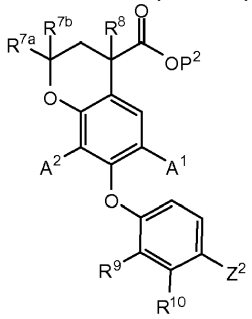
en la que:

P^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
A^1 es Cl, (alquilo C1-4), o ciclopropilo;
A^2 es (alquilo C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo; y
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo.

En un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



Aún en un aspecto adicional, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula **IV:**



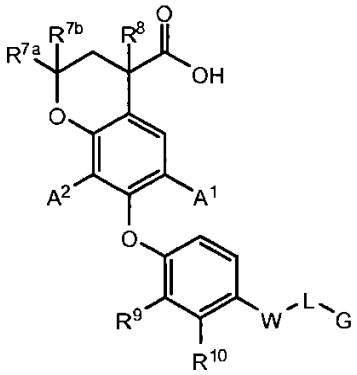
IV

en la que:

P^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
Z^2 es $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo del mismo;
A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo;
R^9 es hidrógeno, metilo, flúor o NO_2; y
R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

Los compuestos anteriores son útiles como intermedios en la preparación de ciertos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico, que presentan un grupo enlazado mediante amida en la posición 4 del resto fenoxi, y que son antagonistas del receptor DP2.

Estos derivados de ácido fenoxicroman carboxílico tienen la fórmula general I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo de C1-4) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo de C1-4) o ciclopropilo;

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

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

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$*, alquenileno (C2-4), -O(alquilo de C1-4)-*, -(alquilo de C1-4)-O-*, -(alquilo de C1-4)-S-*,cicloalquileno (C3-6), o $hetCyc^1$, en los que el * indica el punto de unión a G, con la condición de que cuando W sea $-C(=O)NR^2-$ entonces L no sea - (CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (alquilo de C1-4);

R^3 es hidrógeno, (alquilo de C1-4) o CH_2OH;

R^4 es hidrógeno o metilo;

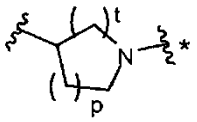
R^5 es hidrógeno, (alquilo de C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo,

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

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

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



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

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzocondensado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), un anillo de oxaespirononanilo, o t-butilo;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, alquilo (C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4), -S(alquilo de C1-3), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(alquilo de C1-3)$_2$, -O-fluoroalquilo (C2-3), -O-difluoroalquilo (C1-3), -O-trifluoroalquilo (C1-3), $-OCH_2$(ciclopropilo), y alquinilo (C3-4);

Ar^2 es fenilo que está sustituido con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en el que Ar^2 está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (alquilo de C1-4);

Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (alquilo de C1-4);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (alquilo de C1-4);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (alquilo de C1-4) y CF_3;

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

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

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

Se ha encontrado que los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios según la presente invención son antagonistas de DP2, y son útiles en el tratamiento de enfermedades inmunológicas tales como asma e inflamación alérgica.

Se apreciará que ciertos compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios según la invención pueden contener uno o más centros de asimetría, y por lo tanto se pueden preparar y aislar en una mezcla de isómeros tales como una mezcla racémica, o en una forma enantioméricamente pura.

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

Los ejemplos de sales de Fórmula I incluyen sales de metales alcalinos, tales como sales de litio, de sodio o de potasio, o sales de metales alcalino-térreos, tales como sales de calcio. Se hace mención particular a la sal de sodio.

Un ejemplo adicional de una sal incluye una sal de trometamina (nombre IUPAC: 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol; también conocido como Tris).

Se apreciará además que los compuestos de Fórmula I o sus sales se pueden aislar en forma de solvatos.

El término “alquilo (C1-4)” usado en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, saturado, de cadena lineal o ramificada, de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-metil-1-propilo, 2-butilo, y 2-metil-2-propilo.

El término “alquenileno (C2-4)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado bivalente, de cadena lineal o ramificada, de dos a cuatro átomos de carbono, que tiene un doble enlace. El doble

enlace puede estar en la orientación *cis* o *trans*.
El término “alquinilo (C3-4)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, de cadena lineal o ramificada, de 3-4 carbonos, que tiene un triple enlace.

El término “fluoroalquilo (C2-3)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo de C_2-C_3 en el que uno de los átomos de hidrógeno está sustituido por un átomo de flúor.

El término “difluoroalquilo (C1-3)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en el que dos de los átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un átomo de flúor.

El término “trifluoroalquilo (C1-3)”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo de C_1-C_3 en el que tres de los átomos de hidrógeno se sustituyen cada uno por un átomo de flúor.

En ciertas formas de realización, A^1 es CN, Cl, (alquilo de C1-4) o ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, A^1 es CN, Cl, metilo o ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, A^1 es CN, Cl o ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, A^1 es CN o Cl.

En ciertas formas de realización, A^1 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, A^1 es CN. En ciertas formas de realización, A^1 es Cl. En ciertas formas de realización, A^1 es (alquilo de C1-4). Un ejemplo de A^1 es metilo. En ciertas formas de realización, A^1 es ciclopropilo. En ciertas formas de realización, A^1 es OMe. En ciertas formas de realización, A^1 es Br.

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

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

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

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

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

En ciertas formas de realización, A^2 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, A^2 es Cl. En ciertas formas de realización, A^2 es Br. En ciertas formas de realización, A^2 es (alquilo de C1-4). Un ejemplo particular es metilo. En ciertas formas de realización, A^2 es ciclopropilo.

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

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

En ciertas formas de realización, A^1 es CN y A^2 es hidrógeno.

En ciertas formas de realización, A^1 es Cl y A^2 es hidrógeno.

En ciertas formas de realización, A^1 es ciclopropilo y A^2 es hidrógeno.

En ciertas formas de realización, A^1 es Cl y A^2 es Br.

En ciertas formas de realización, A^1 y A^2 son ambos Cl.

En ciertas formas de realización, A^1 es Cl y A^2 es ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, A^1 y A^2 son ambos ciclopropilo.

En ciertas formas de realización, A^1 y A^2 son ambos hidrógeno.

En ciertas formas de realización, R^{7a} y R^{7b} son ambos hidrógeno.

En ciertas formas de realización, R^{7a} y R^{7b} son ambos metilo.

En ciertas formas de realización, R^{7a} es hidrógeno y R^{7b} es metilo.

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

En ciertas formas de realización, R^9 es hidrógeno o fluoro.

En ciertas formas de realización, R^9 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^9 es fluoro. En ciertas formas de realización, R^9 es metilo. En ciertas formas de realización, R^9 es NO_2.

En ciertas formas de realización, R^{10} es hidrógeno o fluoro.

En ciertas formas de realización, R^{10} es hidrógeno. En ciertas formas de realización, R^{10} es fluoro. En ciertas formas de realización, R^{10} es metilo.

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

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

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

En una forma de realización particular, W es -C(=O)NH-.

En una forma de realización, L es un enlace.

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

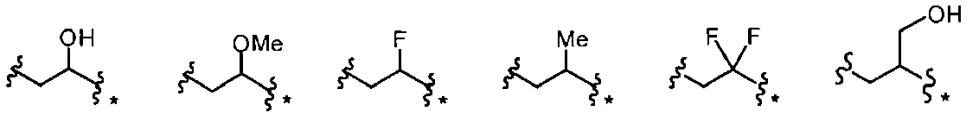
En ciertas formas de realización cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 0 o 1 y m es 0, 1 o 2. En ciertas formas de realización, cada uno de R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno, de manera que L se selecciona de $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$.

En ciertas formas de realización cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$ en el que uno de m o n es 0.

En ciertas formas de realización, L es un enlace y CH_2CH_2.

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

En ciertas formas de realización, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, R^5 es hidrógeno, (alquilo de C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4) o F, y R^6 es hidrógeno, F o metilo. En ciertas formas de realización, n es 1 y m es 0. En ciertas formas de realización, cada uno de R^3 y R^4 es hidrógeno. Los valores particulares para L incluyen las estructuras:



en las que los asteriscos indican el punto de unión al grupo G.

En ciertas formas de realización, cuando L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, n es 1, m es 0, 1 o 2, R^3 es hidrógeno, (alquilo de C1-4) o $-CH_2OH$, y R^4 es hidrógeno o metilo. En ciertas formas de realización, cada uno de R^a, R^b, R^5 y R^6 es hidrógeno. En ciertas formas de realización, m es 0 y cada uno de R^5 y R^6 es hidrógeno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:

en las que los asteriscos indican el punto de unión al grupo G.

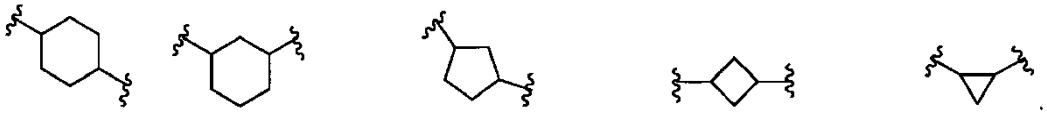
En ciertas formas de realización, L es alquenileno (C2-4). Valores particulares para L incluyen $-CH_2=CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH=CH_2-$.

En ciertas formas de realización, L es -O(alquilo de C1-4)-*, en el que el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-OCH_2-$*.

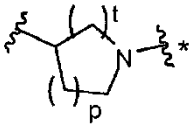
En ciertas formas de realización, L es -(alquilo de C1-4)-O-*, en el que el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2O-$*.

En ciertas formas de realización, L es -(alquilo de C1-4)-S-*, en el que el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Un valor particular es $-CH_2CH_2S-$*.

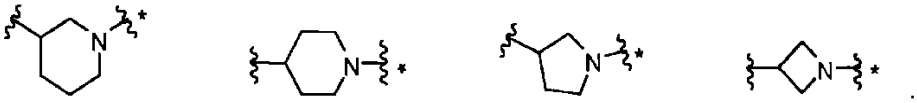
En ciertas formas de realización, L es cicloalquileno (C3-6), esto es, un anillo de cicloalquilo divalente que tiene de 3-6 átomos de carbono en el anillo, en el que los radicales están situados en átomos de carbono diferentes en el anillo. Ejemplos incluyen los anillos de ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno, y ciclohexileno. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



En ciertas formas de realización, L es $hetCyc^1$ que está representado por la fórmula



en la que t y p son como se definen en la presente memoria, y el asterisco indica el punto de unión al grupo G. Valores particulares para L incluyen las estructuras:



En ciertas formas de realización de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$*,cicloalquileno (C3-6), -O(alquilo de C1-4)-*, -(alquilo de C1-4)-O-*, y -(alquilo de C1-4)-S-.

En ciertas formas de realización de la Fórmula I, L se selecciona de $hetCyc^1$, -O(alquilo de C1-4)-*, -(alquilo de C1-4)-O-*, y -(alquilo de C1-4)-S-*.

En ciertas formas de realización de la Fórmula I, L se selecciona de -O(alquilo de C1-4)-*, -(alquilo de C1-4)-O-*, y -(alquilo de C1-4)-S-*.

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

En ciertas formas de realización de la Fórmula I, L se selecciona de un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$*, y cicloalquileno (C3-6).

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

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

En ciertas formas de realización, el grupo G es Ar^1.

En ciertas formas de realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, alquilo (C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4), -S(alquilo de C1-3), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N(alquilo\ de\ C1\text{-}3)_2$, -O-fluoroalquilo (C2-3), -O-difluoroalquilo (C1-3), -O-trifluoroalquilo (C1-3), $-OCH_2$(ciclopropilo), y alquinilo (C3-4).

En formas de realización particulares, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, metilo, etilo, propilo, terc-butilo, OH, metoxi, etoxi, propoxi,

isopropoxi, terc-butoxi, SMe, SCF_3, ciclopropilo, CH_2NMe_2, OCH_2CH_2F, $OCH_2CH_2CH_2F$, $OCHF_2$, OCF_3, -OCH_2(ciclopropilo), y propinilo. En ciertas formas de realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 2 de dichos sustituyentes. En ciertas formas de realización, Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con 3 de dichos sustituyentes.

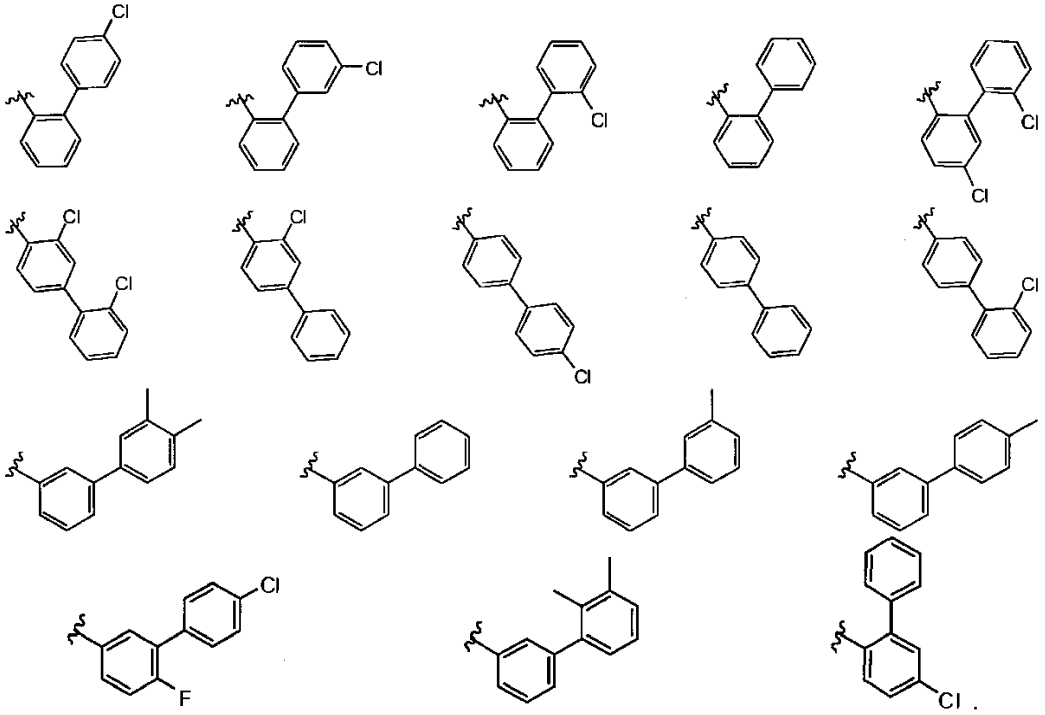
Valores particulares para G cuando se representa por Ar^1 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 3,5-diclorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,4-dimetilfenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-terc-butoxifenilo, 2-etoxifenilo, 3-isopropoxifenilo, 2-trifluorometoxifenilo, 2-tiometilfenilo, 3-tiometilfenilo, 4-tiometilfenilo, 4-trifluorometiltiofenilo, 2-ciclopropilfenilo, 4-ciclopropilfenilo, 3-terc-butilfenilo, 4-terc-butilfenilo, 4-(dimetilamino)metilfenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 2-cloro-4-metoxifenilo, 2-metoxi-4-bromofenilo, 2-metoxi-4-clorofenilo, 2-metoxi-4-fluorofenilo, 2-metoxi-4-trifluorometilfenilo, 2-metoxi-4-ciclopropilfenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-cloro-4-trifluorometilfenilo, 2-cloro-4-bromofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-bromofenilo, 2-bromo-4-clorofenilo, 2-cloro-4-ciclopropilfenilo, 2-ciclopropil-4-clorofenilo, 2,4-dicloro-6-metoxifenilo, 3-metoxi-4-clorofenilo, 4-difluorometoxifenilo, 2-cloro-4,6-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxifenilo, 4-cloro-2,6-dimetoxifenilo, 2-cloro-6-metoxifenilo, 2,4-dicloro-6-etoxifenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-etil-4-clorofenilo, 2-propil-4-clorofenilo, 2,6-dicloro-4-metoxifenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2,4-dietoxifenilo, 3,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-3-clorofenilo, 3-cloro-5-metoxifenilo, 2,4-trifluorometilfenilo, 2-etilfenilo, 2-tiometil-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-metoxifenilo, 2-metoxi-5-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-trifluorometoxi-4-clorofenilo, 2-terc-butoxi-4-clorofenilo, 2-ciclopropilmetoxi-4-clorofenilo, 2-isopropoxi-4-clorofenilo, 2-etoxi-4-clorofenilo, 2-propoxi-5-clorofenilo, 4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenilo, 4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenilo, y 2-cloro-4-(propin-1-il)fenilo.

Valores adicionales para G cuando se representa por Ar^1 incluyen 2,4-di(trifluorometil)fenilo, 2-ciclopropil-4-trifluorometilfenilo, 2,4,6-trimetoxifenilo, 2-metoxi-4-etoxifenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo y 2-hidroxi-4-clorofenilo.

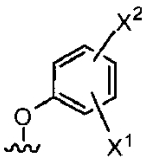
En ciertas formas de realización de la Fórmula I, G es Ar^2.

En ciertas formas de realización, Ar^2 es un grupo fenilo sustituido con Ar^3, en el que Ar^2 está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de Ar^3 incluyen fenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3,4-dimetilfenilo, y 2,3-dimetilfenilo.

Valores particulares para G cuando se representa por Ar^2 incluyen las estructuras:

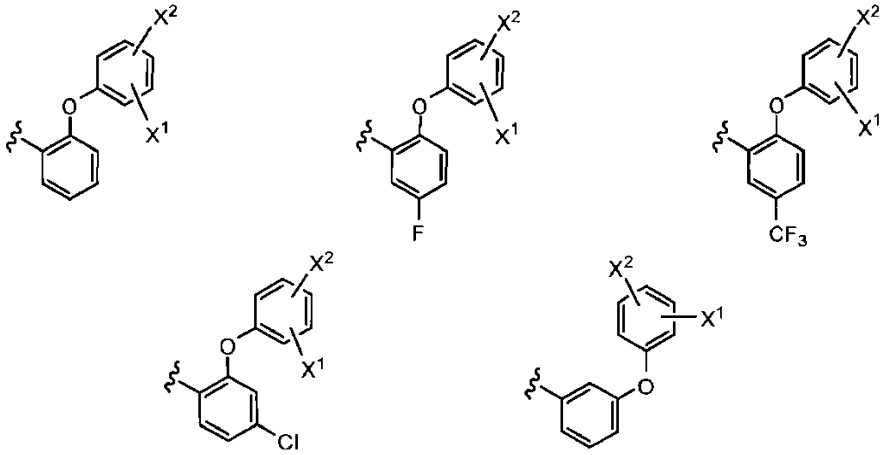


En ciertas formas de realización de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 es fenilo sustituido con O-Ar^4, en el que el grupo Ar^2 está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes O-Ar^4 incluyen los grupos fenoxi opcionalmente sustituidos con fluoro, cloro o bromo. Ejemplos particulares de O-Ar^4 se pueden representar mediante la estructura:

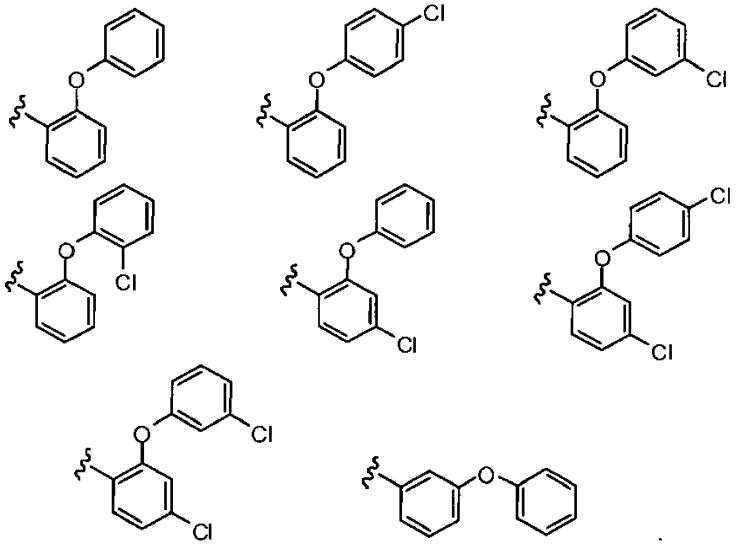


en la que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo.

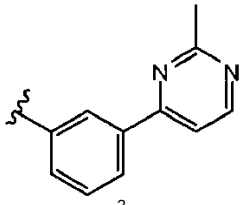
Ejemplos de G cuando se representa por Ar^2 incluyen las estructuras:



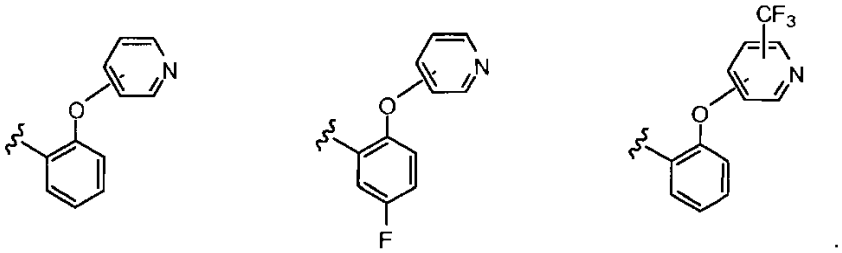
en las que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo. Ejemplos particulares de G cuando se representa por Ar^2 incluyen las estructuras:



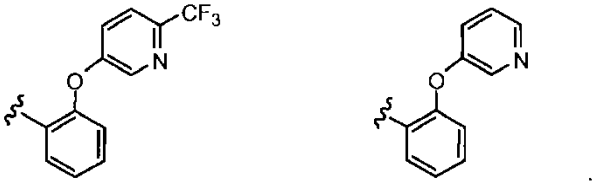
En ciertas formas de realización de la Fórmula I, G es Ar^2 y Ar^2 es fenilo sustituido con $hetAr^1$, en el que dicho Ar^2 está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de sustituyentes $hetAr^1$ incluyen los anillos de piridilo y pirimidilo. En ciertas formas de realización, $hetAr^1$ está sustituido con uno o más grupos (alquilo de C1-4), por ejemplo uno o más grupos metilo. Ejemplos particulares de $hetAr^1$ incluyen los grupos metilpirimidilo, tal como 2-metilpirimidilo. Un ejemplo particular de G cuando se representa por Ar^2 es la estructura:



En ciertas formas de realización de la Fórmula I, G es Ar^2, en el que Ar^2 es fenilo sustituido con -O-hetAr^2, en el que dicho Ar^2 está además opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3. Ejemplos de O-hetAr^2 incluyen los grupos piridiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con CF_3. Ejemplos de G cuando se representa por Ar^2 incluyen las estructuras:

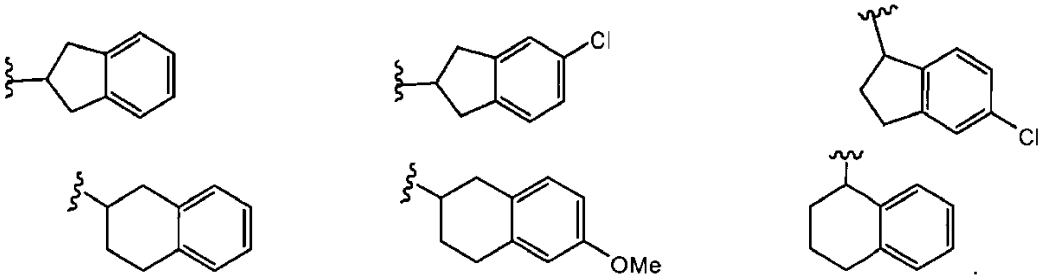


Los ejemplos particulares de G cuando se representa por Ar^2 incluyen las estructuras:

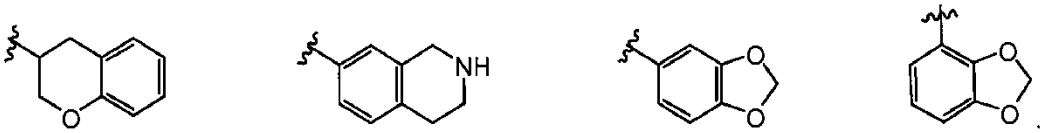


En ciertas formas de realización, G es naftilo. Los ejemplos incluyen 1-naftilo y 2-naftilo.

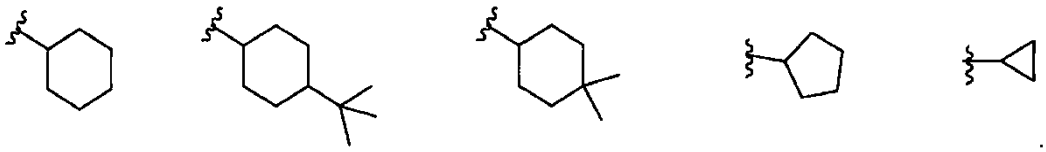
En ciertas formas de realización, G es un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe. Ejemplos de anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado incluyen anillos de 2,3-dihidro-1H-indenilo y tetrahidronaftilo no sustituidos y sustituidos, por ejemplo anillos de 2,3-dihidro-1H-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaft-2-ilo no sustituidos y sustituidos. Valores particulares para el grupo G incluyen las estructuras:



En ciertas formas de realización, G es un heterociclo de 5-6 miembros benzocondensado que triene 1-2 heteroátomos anulares seleccionados independientemente de O y N. Los ejemplos incluyen los anillos de cromanilo, tetrahidroquinolinilo, y benzodioxolilo. Valores particulares para G incluyen las estructuras:



En ciertas formas de realización, G es un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4). Ejemplos incluyen los anillos de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo, tal como uno o más grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y t-butilo. En ciertas formas de realización, G es un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más grupos metilo o t-butilo. Ejemplos particulares de G incluyen las estructuras:



En ciertas formas de realización, G es un anillo oxaespirononanilo. Un ejemplo particular es 1-oxaspiro[4.4]nonanilo.

En ciertas formas de realización, G es un grupo terc-butilo.

En ciertas formas de realización, G se selecciona de Ar^1, Ar^2 y un anillo de cicloalquilo (C3-6).

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

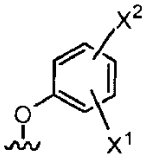
En ciertas formas de realización, G se selecciona de Ar^1 y Ar^2, en el que Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3.

Formas de realización particulares de fórmula I incluyen compuestos en los que:

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

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

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



en la que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de fluoro, cloro y bromo;

$hetAr^1$ se selecciona de un anillo de piridilo y pirimidilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos (alquilo de C1-4); y

$O-hetAr^2$ se selecciona de grupos piridiniloxi y pirimidiniloxi, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con CF_3.

Ejemplos de valores particulares para grupos -L-G- incluyen grupos en los que:

L es un enlace y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzocondensado, o un anillo de oxaespirononanilo;

L es CH_2 y G es Ar^1, naftilo, o un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado;

L es CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (cicloalquilo de C3-6), o terc-butilo;

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

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

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

L es CH_2CH_2S- y G es Ar^1;

L es CH_2CH_2O- y G es Ar^1;

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

L es cicloalquileno (C3-6) y G es Ar^1;

en el que cada uno de los grupos G anteriores están opcionalmente sustituido como se define en la presente memoria.

En ciertas formas de realización de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en el que L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2, naftilo, (cicloalquilo de C3-6), o terc-butilo, o un grupo en el que L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ en el que uno de m o n es 0 y G es Ar^1.

En formas de realización particulares de la Fórmula I, -L-G- es un grupo en el que L es un enlace o CH_2CH_2 y G es Ar^1, Ar^2 o un anillo de cicloalquilo (C3-6), o un grupo en el que L es $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$ y G es Ar^1.

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

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

En cada una de las combinaciones -L-G- descritas anteriormente, G está opcionalmente sustituido tal como se describe para la Fórmula I.

En ciertas formas de realización de las combinaciones -L-G- anteriores, W es C(=O)NH.

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

A^1 es CN, Cl, o ciclopropilo;

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

W es -C(=O)NH-;

L es como se define para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzocondensado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, o un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4);

Ar^1 es como se define para la Fórmula I;

Ar^2 es como se define para la Fórmula I;

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

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

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

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

A^1 es CN, Cl, o ciclopropilo;

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

W es -C(=O)NH-;

L es como se define para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, o un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4);

Ar^1 es como se define para la Fórmula I;

Ar^2 es como se define para la Fórmula I;

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

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

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

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

A^1 es CN, Cl, o ciclopropilo;
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, o ciclopropilo;

W es -C(=O)NH-;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$, en el que R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son como se definen para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzocondensado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, o un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4);

Ar^1 es como se define para la Fórmula I;

Ar^2 es como se define para la Fórmula I;

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

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

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

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

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

A^1 es CN, Cl, o ciclopropilo;

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

W es -C(=O)NH-;

L es un enlace o $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-$, en el que R^3, R^4, R^a, R^b, R^5 y R^6 son como se definen para la Fórmula I;

G es Ar^1, Ar^2, naftilo o un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4);

Ar^1 es como se define para la Fórmula I;

Ar^2 es como se define para la Fórmula I;

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

R^9 es hidrógeno, metilo, flúor; y

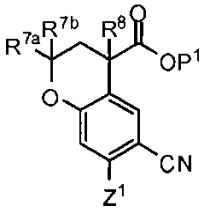
R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

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

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

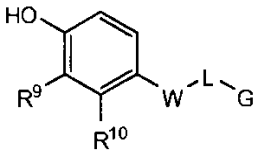
Según otro aspecto, el presente documento describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I o una sal del mismo como se define en la presente memoria anteriormente, que comprende:

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



(II)

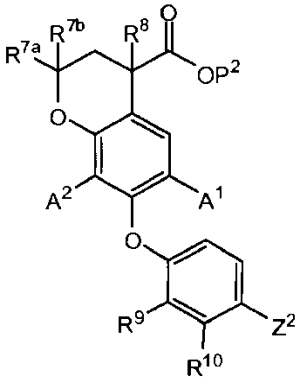
en la que P^1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo protector de carboxilo, y Z^1 representa un átomo o grupo saliente, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (III)



(III)

en presencia de una base; o

(b) acoplar un compuesto de fórmula (IV) según un aspecto de la presente invención



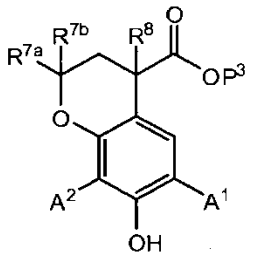
(IV)

en la que P^2 es como se define para P^1, y Z^2 representa $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo del mismo, con un compuesto de fórmula (V)

$$H\text{-}Z^3\text{-}L\text{-}G \qquad (V)$$

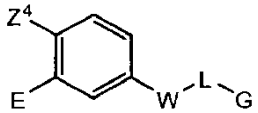
en la que Z^3 representa OC(=O) o NH, respectivamente, o un derivado reactivo del mismo; o

(c) para un compuesto de Fórmula I en la que A^1 es Cl, (alquilo de C1-4), OMe o ciclopropilo, y A^2 es (alquilo de C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo, acoplar un compuesto que tiene la fórmula (VI) según un aspecto adicional de la presente invención



(VI)

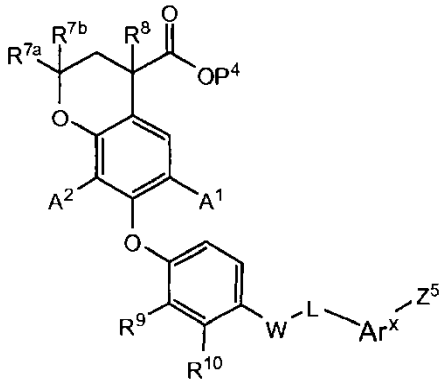
en la que P^3 es como se define para P^1, y A^1 es Cl, (alquilo de C1-4), o ciclopropilo, y A^2 es (alquilo de C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo, con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VII)



(VII)

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

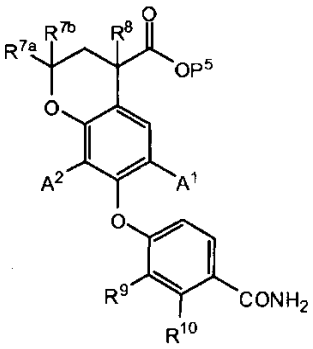
(d) para un compuesto de Fórmula I en el que G es Ar^x, en el que Ar^x es (1) Ar^1 sustituido con ciclopropilo o alquilo (C1-4), y opcionalmente sustituido como se define para Ar^1, o (2) Ar^2, en el que Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3, y opcionalmente sustituido además con F o Cl, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (VIII)



(VIII)

en la que P^4 es como se define para P^1 y Z^5 es un grupo o átomo saliente, con un compuesto que tiene la fórmula $Y\text{-}B(OH)_2$, en la que Y es ciclopropilo, (alquilo de C1-4) o Ar^3, en presencia de un catalizador de metal de transición y un ligando; o

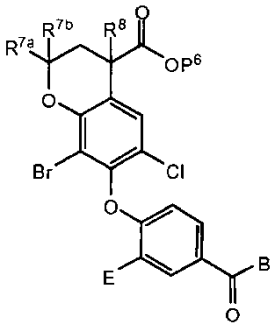
(e) para un compuesto de Fórmula I en el que L es un enlace y G es Ar^1o AR^2, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IX)



(IX)

en la que P^5 es como se define para P^1, con un compuesto que tiene la fórmula Ar^1-Z^6 o Ar^2-Z^6, en la que Z^6 es un átomo o grupo saliente, en presencia de un catalizador metálico y un ligando; o

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

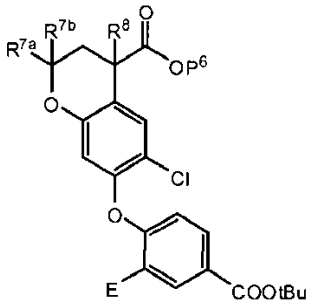


(X)

en la que P^6 es como se define para P^1, E es un grupo extractor de electrones, y B es O-tercbutilo, NH_2 o NH-L-G, con alrededor de 2 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en presencia de una base adecuada, un catalizador metálico y un ligando a temperaturas entre alrededor de 100ºC y 150ºC, seguido de la eliminación del grupo extractor de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu, o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, en el que X es un grupo o átomo saliente; o

(g) para un compuesto de Fórmula I en el que A^1 es ciclopropilo, A^2 es ciclopropilo, R^9 y R^{10} son hidrógeno, y W es C(=O)NH, hacer reaccionar un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (X) con alrededor de 4 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en presencia de una base adecuada, un catalizador metálico y un ligando a temperaturas entre alrededor de 100ºC y 150ºC, seguido de la eliminación del grupo extractor de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu, o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, en el que X es un grupo o átomo saliente; o

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



con aproximadamente 3 equivalentes de ácido ciclopropilborónico en presencia de una base adecuada, un

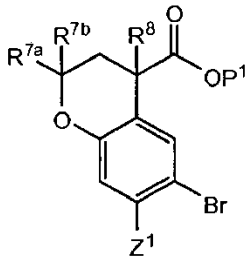
catalizador metálico y un ligando a temperaturas entre alrededor de 90ºC y 150ºC, por ejemplo 120ºC, seguido de la eliminación del grupo extractor de electrones, si se desea, y acoplar con un compuesto que tiene la fórmula H_2N-L-G cuando B es O-tBu, o acoplar con un compuesto que tiene la fórmula X-L-G cuando B es NH_2, en el que X es un grupo o átomo saliente; y

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

Los grupos protectores de carboxilo en cualquiera de los métodos anteriores pueden ser cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene y Wuts, eds., "Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo. La eliminación del grupo protector de carboxilo se puede llevar a cabo usando métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, los grupos protectores de alquilo se pueden eliminar mediante hidrólisis, por ejemplo tratando el compuesto protegido con un hidróxido de metal, por ejemplo hidróxido de litio, de potasio o de sodio, en un disolvente adecuado tal como THF o un alcohol (por ejemplo etanol) o sus mezclas. Los grupos protectores de terc-butilo se pueden eliminar mediante hidrólisis ácida, por ejemplo con TFA o con cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico.

Haciendo referencia al procedimiento (a), el átomo saliente representado por Z^1 puede ser, por ejemplo, un átomo de halógeno tal como un átomo de flúor. Como alternativa, Z^1 puede ser un grupo saliente tal como un triflato o tosilato. La base puede ser, por ejemplo, un hidruro o carbonato de metal alcalino, tal como hidruro de sodio, carbonato de sodio o carbonato de potasio, o una amina terciaria, tal como trietilamina, o N,N-diisopropiletilamina. Los disolventes convenientes incluyen N-metilpirrolidinona, o amidas, sulfóxidos y nitrilos, tales como DMF, DMSO o acetonitrilo. La reacción se puede llevar a cabo a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de 50 a 150ºC.

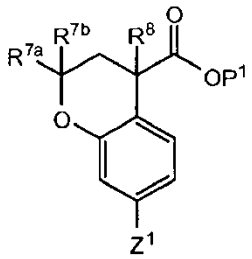
Los compuestos de fórmula (II) son conocidos o se pueden preparar tratando el bromoderivado correspondiente que tiene la fórmula (IIa)



(IIa)

con Cu(I)CN en un disolvente apropiado, tal como N-metilpirrolidona. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, por ejemplo entre 100 y 200ºC, tal como a 160ºC.

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

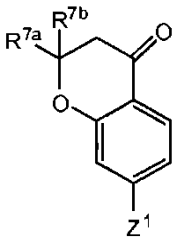


(IIb)

con N-bromosuccinimida en un disolvente apropiado, tal como DMF. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas entre la temperatura ambiente y 100ºC, por ejemplo a 50ºC.

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

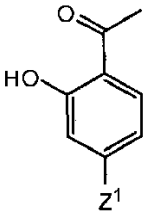
Los compuestos de fórmula (IIb) se pueden preparar homologando un compuesto correspondiente que tiene la fórmula (IIc)



(IIc)

usando metodologías conocidas en la técnica [tales como vía éteres enólicos, epóxidos, cianohidrinas, sulfonas α,β-insaturadas, tioacetales de cetenos, ésteres glicídicos, nitrilos y α-acetoacrilonitrilos], para añadir la una unidad de carbono, seguido de hidrólisis reductora con cloruro de estaño(II) en condiciones ácidas. Por ejemplo, en una forma de realización, el compuesto de fórmula (IIc) se puede tratar con trimetilsililnitrilo y un catalizador tal como yoduro de cinc o I_2, ya sea puro o en un disolvente adecuado, por ejemplo diclorometano. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperatura ambiente.

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

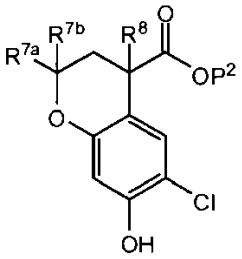


con 2-propanona en presencia de una base adecuada, por ejemplo una base amínica tal como pirrolidina. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas elevadas, tal como entre 50-100ºC, por ejemplo 80ºC.

Haciendo referencia al procedimiento (b), el acoplamiento del compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) se puede llevar a cabo usando condiciones de formación de enlace de amida convencionales, por ejemplo tratando el ácido carboxílico con un agente activante, seguido de la adición de la amina en presencia de una base. Los agentes activantes adecuados incluyen cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, EDCI, HATU, y HOBt. Las bases adecuadas incluyen bases amínicas, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, o amoníaco en exceso. Los disolventes adecuados incluyen DCM, DCE, THF, y DMF.

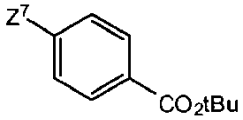
Como alternativa, la formación del enlace de amida se puede llevar a cabo acoplando un derivado reactivo de un ácido carboxílico, por ejemplo un haluro de ácido, tal como un cloruro de ácido.

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



IVa

con un compuesto correspondiente que tiene la fórmula



en la que Z^7 es un átomo o grupo saliente, en presencia de cloruro de cobre (I) y una base inorgánica, seguido de la hidrólisis del éster para formar el ácido correspondiente. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen carbonatos, tal como carbonato de cesio. Los átomos salientes representados por Z^7 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo Br o I. Como alternativa, Z^7 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato.

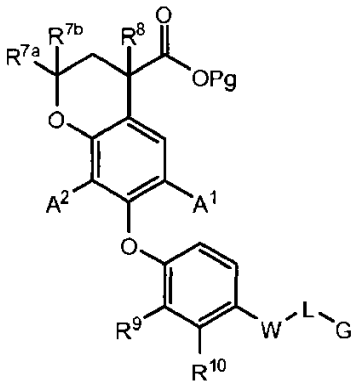
Haciendo referencia al procedimiento (c), los ejemplos de átomos salientes representados por Z^4 incluyen átomos de halógeno, por ejemplo F y Cl. Como alternativa, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato. Los ejemplos de grupos extractores de electrones incluyen NO_2. En formas de realización en las que el grupo extractor de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando cualesquiera condiciones reductoras convenientes (por ejemplo, Zn y NH_4Cl) seguido de la escisión del grupo amino (por ejemplo, tratando el compuesto amínico con nitrito de isobutilo).

Haciendo referencia al procedimiento (d), los ejemplos de un átomo saliente representados por Z^5 incluyen F, Cl, Br e I. Como alternativa, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato. Los catalizadores de metales de transición adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como PPh_3. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de potasio, carbonato de sodio o carbonato de cesio. La reacción se lleva a cabo convenientemente en un disolvente adecuado tal como DMF, DMA, DMSO, NMP o dioxano, a temperaturas que oscilan de aproximadamente 50-160ºC.

Haciendo referencia al método (e), el átomo saliente representado por Z^6 puede ser un átomo de halógeno, por ejemplo F, Cl, Br o I. Como alternativa, Z^5 puede ser un grupo saliente tal como un grupo alquilsulfonilo o arilsulfonilo, por ejemplo un grupo triflato. Los catalizadores metálicos adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como PPh_3. La reacción se lleva a cabo convenientemente en presencia de una base inorgánica tal como un carbonato de metal alcalino (por ejemplo carbonato de sodio o carbonato de cesio) en un disolvente adecuado, tal como tolueno, DMF, THF, o NMP. La reacción se lleva a cabo convenientemente a temperaturas que oscilan de 50-160ºC.

Haciendo referencia a los procedimientos (f), (g) y (h), las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas, por ejemplo fosfatos de metales alcalinos, tales como fosfato de potasio. Los catalizadores adecuados incluyen catalizadores de paladio, tales como catalizadores de Pd(II), por ejemplo $Pd(OAc)_2$ en presencia de un ligando adecuado. El ligando puede ser un ligando de fosfina, tal como triciclohexilfosfina. Los ejemplos de grupos extractores de electrones incluyen NO_2. En formas de realización en las que el grupo extractor de electrones es NO_2, este grupo se puede eliminar, si se desea, reduciendo el grupo nitro a un grupo amino usando cualesquiera condiciones reductoras convenientes (por ejemplo, Zn y NH_4Cl), seguido de la escisión del grupo amino (por ejemplo, mediante tratamiento del compuesto amínico con nitrito de isobutilo). Los disolventes adecuados incluyen xileno y tolueno. La reacción se lleva a cabo convenientemente a la temperatura de reflujo del disolvente.

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



Ie

o una sal del mismo, en la que:

Pg es un grupo protector de carboxilo;

A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo de C1-4) o ciclopropilo;

A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo de C1-4) o ciclopropilo;

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

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

L es un enlace, $-(CR^3R^4)_n-(CR^aR^b)_m-(CR^5R^6)-*$, alquenileno (C2-4), -O(alquilo de C1-4)-*, -(alquilo de C1-4)-O-*, -(alquilo de C1-4)-S-*,cicloalquileno (C3-6), o $hetCyc^1$, en el que el * indica el punto de unión a G, con la condición de que cuando W sea $-NR^2C(=O)-$ entonces L no sea -(CH=CH)-;

m = 0, 1 o 2;

n = 0 o 1;

R^a y R^b se seleccionan independientemente de hidrógeno y (alquilo de C1-4);

R^3 es hidrógeno, (alquilo de C1-4) o CH_2OH;

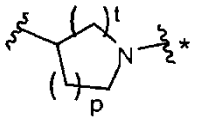
R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 es hidrógeno, (alquilo de C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4) o F;

R^6 es hidrógeno, F o metilo,

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

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



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

G es Ar^1, Ar^2, naftilo, un anillo de cicloalquilo (C5-6) benzocondensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de Cl y OMe, un anillo heterocíclico de 5-6 miembros benzocondensado que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de O y N, un anillo de cicloalquilo (C3-6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (C1-4), un anillo de oxaespirononanilo, o t-butilo;

Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br, CF_3, alquilo (C1-4), OH, -O(alquilo de C1-4), -S(alquilo de C1-3), $-SCF_3$, ciclopropilo, $-CH_2N$(alquilo de C1-3)$_2$, -O-fluoroalquilo (C2-3), -O-difluoroalquilo (C1-3), -O-trifluoroalquilo (C1-3), $-OCH_2$(ciclopropilo), y alquinilo (C3-4);

Ar^2 es fenilo sustituido con Ar^3, $-O-Ar^4$, $hetAr^1$ o $-O-hetAr^2$, en el que Ar^2 está opcionalmente sustituido además con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl y CF_3;

Ar^3 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (alquilo de C1-4);

Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de F, Cl, Br y (alquilo de C1-4);

$hetAr^1$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (alquilo de C1-4);

$hetAr^2$ es un heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (alquilo de C1-4) y CF_3;

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

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

R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

El grupo protector representado por Pg en la Fórmula Ie puede ser cualquier grupo protector de carboxilo conveniente, por ejemplo como se describe en Greene y Wuts, eds., “Protecting Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc. Los ejemplos de grupos protectores de carboxilo incluyen grupos alquilo (C1-6), tales como metilo, etilo y t-butilo.

Se apreciará que los procedimientos mencionados anteriormente pueden comprender la formación de un intermedio de Fórmula Ie en el que Pg es un grupo protector de carboxilo (por ejemplo alquilo (C1-6), tal como metilo o etilo), grupo protector el cual se elimina para proporcionar un compuesto de Fórmula I. Los compuestos de Fórmula Ie también pueden funcionar como profármacos de compuestos de Fórmula I.

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

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

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

Los ejemplos de trastornos o enfermedades que se pueden tratar con compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios según la invención incluyen enfermedades inmunitarias. Además, los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención pueden ser útiles para tratar enfermedades y trastornos inflamatorios. Los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención también pueden ser útiles para tratar picazón/prurito.

Los ejemplos de enfermedades inmunológicas incluyen enfermedad inflamatoria alérgica tal como asma, dermatitis, rinitis alérgica, urticaria, anafilaxis, angioedema, alergias, hipersensibilidad de contacto (por ejemplo, sensibilidad a níquel), hipersensibilidad a fármacos, y conjuntivitis alérgica, además de enfermedades autoinmunitarias inflamatorias tales como síndromes hipereosinofílicos, psoriasis, trastornos de mastocitos sistémicos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, y artritis.

Los ejemplos de enfermedades inmunitarias incluyen enfermedades inflamatorias alérgicas, tales como asma, dermatitis atópica, rinitis alérgica, alergias estacionales, alergias alimentarias, hipersensibilidad de contacto (por ejemplo, sensibilidad a níquel), síndromes hipereosinofílicos, y conjuntivitis alérgica.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen asma (incluyendo asma leve a moderada, asma severa, asma refractaria, asma resistente a esteroides, asma insensible a esteroides, y asma inducida por ejercicio), alergias tales como alergia severa/anafilaxis, alergias alimentarias, alergias a plantas, alergias a fármacos, alergia al látex, reacciones alérgicas a picaduras venenosas, rinitis alérgica estacional, y rinitis alérgica perenne, rinosinusitis crónica, fibrosis quística, enfermedades y trastornos eosinofílicos (incluyendo gastroenteritis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, neumonía eosinofílica aguda, neumonía eosinofílica crónica, eosinofilia pulmonar (enfermedad de Loeffler), síndrome de eosinofilia-mialgia, síndrome de Chrug-Strauss, fascitis eosinofílica, celulitis eosinofílica familiar, eosinofilia cutánea, rinitis no alérgica con síndrome eosinofílico, eosinofilia familiar, y reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos), síndrome hiper IgE, enfermedades alérgicas del tubo digestivo, celiaquía, enteropatía por gluten, intolerancia a gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retrasada.

Otros ejemplos de enfermedades inflamatorias alérgicas incluyen alergia severa/anafilaxis, gastroenteritis eosinofílica, esofagitis eosinofílica, asma severa, asma refractaria, asma resistente a esteroides, enfermedades alérgicas del tubo digestivo, celiaquía, enteropatía por gluten, intolerancia al gluten, reacción de hipersensibilidad aguda, y reacción de hipersensibilidad retrasada.

Las enfermedades o los trastornos que se pueden tratar con compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de esta invención incluyen enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, ileítis y enteritis, vasculitis, síndrome de Behcet, psoriasis y dermatosis inflamatorias tales como dermatitis, eccema, urticaria, patologías cutáneas víricas tales como las derivadas de papiloma humano, infección por HIV o por RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y similar, enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis (incluyendo reumatoide y psoriásica), lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo I, miastenia grave, esclerosis múltiple, enfermedad de Grave, glomerulonefritis y similar, rechazo de injerto (incluyendo rechazo de aloinjerto y enfermedad de hospedante frente a injerto), por ejemplo rechazo de injerto de piel, rechazo de transplante de órgano sólido, rechazo de transplante de médula ósea, fiebre, trastornos cardiovasculares tales como insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión,

angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, arteriopatía coronaria, restenosis, trombosis y estenosis vascular, trastornos cerebrovasculares tales como lesión cerebral traumática, apoplejía, lesión por reperfusión isquémica y aneurisma, cánceres de la mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículos, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tubo digestivo (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroide, sistema sanguíneo y linfático, fibrosis, enfermedad de tejidos conjuntivos y sarcoidosis, afecciones genitales y reproductoras tales como disfunción eréctil, trastornos gastrointestinales tales como gastritis, úlceras, nausea, pancreatitis y vómitos; trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño tales como insomnio, narcolepsia, síndrome de apnea del sueño, y síndrome de Pickwick, dolor, trastornos renales, trastornos oculares tales como glaucoma, enfermedades infecciosas, infecciones víricas tales como HIV, infecciones bacterianas tales como septicemia, inflamación, rubefacción, congestión nasal, y otitis media.

Las enfermedades o los trastornos adicionales que se pueden tratar con compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de esta invención incluyen enfermedades inflamatorias del intestino tales como deficiencia de IgA, dermatosis inflamatorias tales como urticaria crónica, urticaria aguda, dermatitis seborreica, dermatitis por contacto, pénfigo, y dermatitis exfoliativa (eritrodermia), dermatitis herpetiforme, triquinosis, larva migratoria visceral, tricurosis, ascariosis, estrongilosis, anquilostomosis, clonorquiasis, paragonimiasis, fascioliasis, cisticercosis, equinococosis, filariosis, esquistosomosis, brucelosis, linforreticulosis benigna, linfocitosis infecciosa, coccidioidomicosis aguda, mononucleosis infecciosa, enfermedad micobacteriana, escarlatina, tuberculosis, y lupus eritematoso cutáneo, enfermedades alérgicas respiratorias tales como enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, aspergilosis broncopulmonar alérgica, eosinofilia pulmonar tropical, y similar, enfermedades autoinmunitarias tales como mastocitosis, vasculitis leucocitoclástica, vasculitis urticariforme, leucocitosis basofílica, hipofunción suprarrenal y similar, trastornos cardiovasculares tales como anemias hemolíticas positiva a Coombs, tiroiditis de Hashimoto, síndrome de Goodpasture, enfermedad del suero, panarteritis nudosa, síndrome de Dressler, síndrome Wiskott-Aldrich, esclerodermia, cirrosis, y sarcoidosis, y trastornos oculares tales como queratoconjuntivitis invernal, queratoconjuntivitis atópica, conjuntivitis papilar gigante.

En consecuencia, se describe un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por PGD2, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Se describe también un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero mediadas por el receptor DP2, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Se describe también un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero que implica el linfocito T Th2 vía la producción de IL-4, IL-5 y/o IL-13, que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

Se describe también un método para tratar enfermedades o afecciones médicas en un mamífero, que implica la activación y tráfico de granulocitos (mastocitos, eosinófilos, neutrófilos, basófilos, etc.), que comprende administrar a dicho mamífero uno o más compuestos de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, en una cantidad eficaz para tratar o prevenir dicho trastorno.

La frase “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto que, cuando se administra a un mamífero que necesita tal tratamiento, es suficiente para (i) tratar o prevenir una enfermedad, afección o trastorno particular mediado por PGD2, (ii) atenuar, mejorar, o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno particular, o (iii) prevenir o retrasar el comienzo de uno o más síntomas de la enfermedad, afección o trastorno particular descrito en la presente memoria.

La cantidad de un compuesto de Fórmula I que corresponderá a tal cantidad variará dependiendo de factores tales como el compuesto particular, el estado de la enfermedad y su gravedad, la identidad (por ejemplo, peso) del mamífero que necesita tratamiento, pero no obstante se puede determinar habitualmente por un experto en la materia.

Como se usa en la presente memoria, 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 memoria, e incluye, pero no se limita a, cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, hámsters, y primates, incluyendo seres humanos.

Este documento también describe compuestos de Fórmula I para uso en el tratamiento de afecciones mediadas por PGD2.

Un aspecto adicional descrito en la presente memoria 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 afecciones mediadas por PGD2. Además, los compuestos que son antagonistas de DP2 son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos

mediadas por metabolitos de PGD2 y otras prostaglandinas (y sus metabolitos correspondientes) que pueden actuar vía el receptor DP2.

Los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la presente invención se pueden usar en combinación con uno o más fármacos adicionales que funcionan mediante el mismo mecanismo de acción, o uno diferente. Los ejemplos incluyen compuestos antiinflamatorios, esteroides (por ejemplo, dexametasona, cortisona y fluticasona), NSAIDs (por ejemplo, ibuprofeno, indometacina, y ketoprofeno), anti-histaminas, y anti-leucotrienos (por ejemplo, Singulair®).

Los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención se pueden administrar mediante cualquier vía conveniente, por ejemplo mediante aplicación dérmica (es decir, aplicación tópica a la piel), transdérmicamente, o en el tubo digestivo (por ejemplo rectal u oralmente), nariz, pulmones, musculatura o vasculatura.

Los compuestos se pueden administrar en cualquier forma administrativa conveniente, por ejemplo cremas, comprimidos, polvos, cápsulas, disoluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, pulverizaciones, supositorios, geles, emulsiones, y dispositivos de suministro de fármaco tales como parches, etc. Tales composiciones pueden contener componentes convencionales en preparaciones farmacéuticas, por ejemplo diluyentes, vehículos, modificadores del pH, edulcorantes, agentes para proporcionar volumen, y otros agentes activos. Si se desea la administración parenteral, las composiciones serán estériles y estarán en una forma de disolución o suspensión adecuada para inyección o infusión.

También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la presente memoria anteriormente. En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye el compuesto de Fórmula I junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

El presente documento también describe un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno inmunológico.

Además, el presente documento describe el uso de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar un trastorno inmunológico, como se define en la presente memoria anteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. En los ejemplos descritos más abajo, excepto que se indique de otro modo, todas las temperaturas se dan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se usaron sin purificación adicional excepto que se indique de otro modo. Tetrahidrofurano (THF), diclorometano (CH_2Cl_2, cloruro de metileno), tolueno, y dioxano se adquirieron de Aldrich en botellas de cierre hermético Sure, y se usaron según se recibieron.

Las reacciones expuestas más abajo se realizaron generalmente a presión positiva de nitrógeno o argón, o con un tubo de secado (excepto que se señale de otro modo) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se ajustaron típicamente con tabiques de caucho para la introducción de sustratos y reactivos vía una jeringuilla. El material de vidrio se secó en horno y/o se secó por calor.

Los espectros de RMN ^{1}H se obtuvieron como disoluciones de $CDCl_3$ o CD_3OD (dados en ppm), usando como patrón de referencia tetrametilsilano (0,00 ppm) o disolvente residual ($CDCl_3$: 7,25 ppm; CD_3OD: 3,31 ppm). Cuando se dan las multiplicidades de los picos, se usan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (amplio), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se dan, se dan en hercios (Hz).

La separación de mezclas racémicas para aislar los enantiómeros se llevó a cabo como se describe más abajo en una columna CHIRALCEL® OJ-H (Chiral Technologies, West Chester, PA), en la que la composición de empaquetamiento es tris(4-metilbenzoato) de celulosa revestida sobre gel de sílice 5 μM. La pureza enantiomérica se determinó usando una columna CHIRALPAK® QD-AX ((Chiral Technologies, West Chester, PA), que es una columna a base de quinidina (QD).

Los compuestos particulares que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención incluyen:

ácido 6-ciano-7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(2,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorobenciloxicarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 6-ciano-7-(4-(3,4-diclorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-((4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxílico;
ácido 6,8-diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((4-fuorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromen-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;

ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(5-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-terc-butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-((4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido cis-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido trans-6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-*p*-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(1-oxaspiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluoro-metil)fenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropil-metoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxi-fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil) fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;
Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico;

y sales de los mismos. Se hace mención particular de la sal sódica de los compuestos mencionados anteriormente.

Ejemplo A

Ensayo de inhibición de la unión a DP-2

La secuencia codificante de DP2 humano se introdujo en la estirpe celular leucémica humana K562 mediante electroporación, y clones estables que expresan DP2 se obtuvieron mediante dilución limitante, seguida de tinción de la superficie celular con un anticuerpo monoclonal de rata específico para DP2 humano. Las membranas se prepararon a partir de uno de estos clones que expresan DP2, y se usaron para determinar la capacidad de los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la presente invención para inhibir la unión de prostaglandina D2 (PGD2) a su receptor DP2 en presencia de una o más de las siguientes concentraciones de proteínas séricas, BSA al 0,1%, HSA al 1% o HSA al 4%, mediante el siguiente procedimiento. Las membranas (1,25 μg/pocillo para BSA al 0,1% y 6 μg/pocillo para HSA al 1% o al 4%) se mezclaron con PGD_2 marcada con ^3H y diversas concentraciones de compuestos de ensayo en 150 μl de tampón de unión (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 40 mM, 0,1% de seroalbúmina bovina, 0,1% de NaN_3) en placas de polipropileno con fondo en U de 96 pocillos. Tras la incubación durante 60 minutos a temperatura ambiente, el ensayo se transfirió a una placa de filtración (#MAFB; Millipore Corporation, Bedford, MA), y se lavó tres veces con tampón de unión. La radioactividad se midió mediante un contador de centelleo (TopCount; PerkinElmer Life Sciences, Boston, MA). La unión no específica se determinó mediante incubaciones en presencia de 1 μM de PGD_2 no marcada, o 5 μM de un antagonista de DP2 conocido. Los valores de EC_{50} para la inhibición de la unión se determinaron para cada compuesto evaluado a partir del punto de inflexión de una curva logística de 4 parámetros estándar ajustada a los valores obtenidos. Los compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 5 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 1 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,5 micromolar en uno o más de los ensayos de unión. Ciertos compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención tuvieron valores de EC_{50} menores que 0,25 micromolar en uno

o más de los ensayos de unión.

Cuando ciertos compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención preparados como mezclas racémicas se separaron para aislar cada enantiómero, se encontró que un enantiómero fue más potente que el otro enantiómero cuando se evaluó en un ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describe anteriormente.

En la Tabla A se proporcionan los valores de EC_{50} para compuestos que pueden obtenerse basándose en intermedios de la invención cuando se evalúan en un ensayo de inhibición de la unión a DP2 como se describe anteriormente.

Tabla A

Ej. nº	EC_{50} (nM) HSA al 4%	EC_{50} (Nm) HSA al 1%	EC_{50} (nM) BSA al 0,1%
1	400,1	16,6	
2		70	
3	5000	129,4	
4		10,7	
5		37,4	
6		77,3	
7		19	
8		16	
9		203	
10	225	13,9	
11 Enantiómero 2	110,6	9,3	
12	794,3		
13	404,6		
14	824,1		
15	746,4		
16	318		
17	395		
18	502		
19	638,3		
20	758,6		
21	169		
22	438,5		
23	326,6		
24	481,9		
25	3334		
26	160,3		
27	215,8		
28	122,7		
29	136,8		
30	300,6		
31	91,4		
32	88		
33	126		
34	73,1	10,5	
35	64,3		
36	93,05	17,3	
37	55	12	
38	365,6		
39	68,2		
40	42,2		
41	150,3		
42	73,8		
43	51,5		
44	3475,4		
45		1374	
46	176,2	15,8	
47		12,1	
48		30,7	
49		22,5	

Ej. nº	EC_{50} (nM) HSA al 4%	EC_{50} (Nm) HSA al 1%	EC_{50} (nM) BSA al 0,1%
50		11	
51	14,8	12,1	
52		90,8	
53		60,5	
54		109,1	
55		12,1	
56		14,2	
57		18,9	
58	434,5		
59	157,8		
60	131,2		
61	920,4		
62	88,5		
63	304,8		
64	153,1		
65	80,4		
66	68,2		
67	172,6		
68	206,1		
69	239,9		
70	995,4		
71	119,1		
72		36,4	
73		42,4	
74		23,3	
75		11,9	
76		6,7	
77	356,5		
78	680,8		
79	98,9		
80	165,2		
81	191,4		
82	473,2		
83	568,9		
84	1380,4		
85	344,3		
86	126,5		
87	233,9		
88	202,8		
89	145,5		
90	152,8		
91	192,3		
92	111,2		
93	106,7		
94	287,1		
95	91,8		
96	40,2		
97	190,1		
98	193,2		
99	50,7	5,1	
100	619,4		
101	292,4		
102	48,9	7,7	
103	391,7		
104	955		
105	107,4		
106 Enantiómero 2	62,7	2,65	
106 Enantiómero 1	>5000		
107	115,3		
108	69,3		
109	103,8		
110	606,7		

Ej. nº	EC_{50} (nM) HSA al 4%	EC_{50} (Nm) HSA al 1%	EC_{50} (nM) BSA al 0,1%
111	173,8		
112	4187,9		
113	2382,3		
114	91		
115	2437,8		
116	304,1		
117	246		
118	425,6		
119	206		
120	371		
121	4315		
122	242		
123	259		
124	841		
125	420,7		
126	179,1		
127	270,4		
128	979,5	107,6	
129		21,9	
130		25,7	
131		59,3	
132		37,4	
133	625,2		
134	112,5		
135	204,6		
136	4217		
137	120,5		
138	239,3		
139	226,5		
140	497,7		
141	1000		
142	139,6		
143	1009,3		
144	87,9	16,4	
145	654,6		
146	608,1		
147	239,9		
148	196,3		
149	280,5		
150	341,2		
151	342,8		
152	159,6		
153	521,2		
154	485,3		
155 pico 1	399		
155 pico 2	1671,1		
156	509,3		
157	1584,9		
158	1648,2		
159	663,7		
160	349,9		
161	1116,9		
162	429,5		
163	509,3		
164	183,2		
165	400,9		
166	272,3		
167	179,1		
168	302		
169	204,2		
170	297,9		
171	332,7		

Ej. nº	EC_{50} (nM) HSA al 4%	EC_{50} (Nm) HSA al 1%	EC_{50} (nM) BSA al 0,1%
172	281,8		
173	327,3		
174	722,8		
175	571,5		
176	338,8		
177	163,3		
178	1733,8		
179	1112		
180	407		
181	331,1		
182	151,4		
183	968,3		
184	824,1		
185	857		
186	538		
187	649		
188	758,6		
189	196,8		
190	922,6		
191	164,1		
192	191		
193	639,7		
194	3006		
195	1145,5		
196	269,2		
197	688,7		
198	68,1		
199	110,7		
200	331,1		
201	137,7		
202	71,6		
203	103		
204	196,3		
205	94		
206	64		
207	26,4		
208	41,4		
209	57,7		
210	54,1		
211	37,2		
212	81,5		
213	45,1		
214	94,2		
215	58,2		
216	493,2		
217	180,3		
218		143,9	
219		1039	
220	>2000		
221	45		
222	118		
223	209		
224	373		
225	56		
226	88,5		
227	74,5		
228	88,9		
229	67,5		
230	243		
231	225,4		
232	46,5		
233			11,1

Ej. nº	EC_{50} (nM) HSA al 4%	EC_{50} (Nm) HSA al 1%	EC_{50} (nM) BSA al 0,1%
234 Enantiómero 2	21,7		
234 Enantiómero 1	>5000		
235 Enantiómero 2	17		
235 Enantiómero 1	>5000		
236 Enantiómero 2	34		
236 Enantiómero 1			1361
237 Enantiómero 2	25,6		
237 Enantiómero 1	>5000		
238 Enantiómero 2	16,2		
239 Enantiómero 2	48,1		
239 Enantiómero 1			367

Ejemplo B

Modelo de rinitis alérgica de ratón

La rinitis alérgica (AR) es la forma más habitual de enfermedad atópica, con una prevalencia estimada que oscila de 5% a 22% (Naclerio, R.M., N. Engl. J. Med. 1991, 325:860-869), conduciendo a enormes costes asociados para el tratamiento. Los síntomas típicos de AR en sujetos humanos son bien conocidos, principalmente estornudo y bloqueo nasal (Corrado O.J., et al., Br. J. Clin. Pharmacol. 1987, 24:283-292; Mygind N y Anggard A. Clin. Rev. Allergy, 1984, 2:173-188). Se piensa que las 3 causas principales del bloqueo nasal son la dilatación de los vasos de capacidad en el tabique nasal y cornete nasal, hinchamiento edematoso de membranas nasales, y el resultado directo de secreciones (Sherwood J.E., et al. J. Allergy Clin. Immunol., 1993, 92:435-441; Juliusson S. y Bende M., Clin Allergy 1987, 17:301-305; Mygind N. et al., Eur J Respir Dis Supl. 1987, 153:26-33; Gawin A.Z., et al., J Appl Physiol. 1991, 71:2460-2468).

Se ha mostrado que la reactividad nasal en AR se produce en dos fases: respuestas de fase temprana y de fase tardía. Las respuestas de fase temprana se producen en minutos de exposición al alérgeno, y tienden a producir estornudo, picor, y rinorrea transparente; la reacción de respuesta de fase tardía se produce 6 a 24 horas después de la exposición al alérgeno local de sujetos con rinitis atópica, y se caracteriza por congestión, fatiga, malestar general, e irritabilidad (Naclerio, *supra*). Se piensa que están implicados edema tisular persistente y eosinófilos, mastocitos, linfocitos tipo TH2, y macrófagos (Naclerio, *supra*).

Métodos

Sensibilización a ovoalbúmina (OVA) y exposición nasal

Los ratones Balb/c se obtuvieron de Jackson Laboratories (Bar Harbor, ME). Los animales se enjaularon en condiciones convencionales y se mantuvieron en una dieta libre de OVA. En todos los estudios se usaron ratones hembra, 6-12 semanas. Todos los animales experimentales usados en estos estudios estuvieron bajo un protocolo aprobado por el comité de Institutional Animal Care y Use. Los ratones se sensibilizaron mediante inyección intraperitoneal de 20 μg de OVA (Grado V; Sigma Chemical, St Louis, Missouri) emulsionada en 2,25 mg de hidróxido de aluminio (AlumImuject; Pierce, Rockford, Illinois) en un volumen total de 100 μl en los días 0 y 14. Dos semanas después de la sensibilización, los ratones recibieron exposiciones diarias de OVA (10% en disolución salina) mediante instilación en la fosa nasal sin anestesia durante 6 días. A los animales se les dosificó en el día 4 o en cada uno de los días 1-6 con un compuesto que puede obtenerse basándose en intermedios de la invención a una dosis entre 0,1-10 mg/kg una hora antes de la exposición nasal.

Medida de parámetros respiratorios con pletismografía de cuerpo completo

La frecuencia respiratoria (RF), el tiempo de espiración, y el tiempo de inspiración se midieron en animales conscientes no restringidos usando pletismografía de cuerpo completo de una sola cámara (WBP; Buxco, Troy, NY). Antes de la medida, los ratones se dejaron en las cámaras durante 20 minutos con caudal de aire constante. Para la medición de los parámetros respiratorios durante la reacción de fase temprana (4ª exposición nasal), los ratones recibieron OVA (20 μl de 25 mg/ml) a través de la fosa nasal después de la medición de los valores de la línea base, y después se colocaron nuevamente en la jaula. Se midieron la RF, el tiempo de inspiración y el tiempo de espiración.

Medida de la resistencia nasal

Para la resistencia, se usaron las medidas de desplazamiento del volumen del pistón y de la presión del cilindro para calcular la impedancia del sistema respiratorio, como se describe por Pillow et al. (J Appl Physiol. 2001, 91:2730-2734). De forma breve, cada ratón se anestesió con pentobarbital sódico (50 mg/kg, administrado intraperitonealmente) y se fijó en una posición supina. Los ratones traqueotomizados (cánula de calibre 18) se

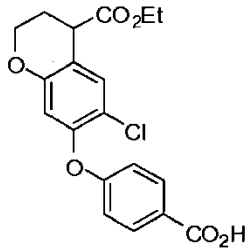
ventilaron mecánicamente (160 respiraciones/minuto, volumen corriente a 0,15 ml). Se retiraron las paredes frontal y lateral derecha de la tráquea superior y laringe. Tras la incisión de la pared frontal de la faringe, se insertó con cuidado una aguja roma de calibre 19 en la nasofaringe a través de la faringe. La aguja se conectó a un tubo de polietileno (diámetro externo, 0,165 cm) con un saliente de 2 mm. El otro extremo del tubo se conectó a un ventilador diseñado de forma personalizada. La cavidad nasal se ventiló con 8 ml/kg a una velocidad de 150 respiraciones/minuto. La resistencia se determinó midiendo el desplazamiento del volumen del pistón y la presión del cilindro. La resistencia de la respuesta de fase tardía (obstrucción nasal persistente) se midió 24 horas después de la última exposición a OVA. Todos los datos se analizaron mediante el software FlexiVent (Scireq, Montreal, Quebec, Canadá).

Los compuestos descritos en la presente memoria se mostraron o se mostrarán que son eficaces en este modelo.

Únicamente los compuestos que están dentro de las reivindicaciones son ejemplos de la presente invención.

Preparación 1

Ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico



Etapa A: Preparación de 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona: Un matraz de 2 litros, de 4 bocas, con fondo redondo, se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (500 g, 3,33 moles), y los contenidos del matraz se enfriaron por debajo de 10ºC. Se añadió en porciones 4-clororresorcinol (100 g, 0,69 moles) durante 20-30 minutos, manteniendo la temperatura a 4 hasta 8ºC. La mezcla de reacción se agitó a o por debajo de 10ºC hasta que se formó una disolución transparente (40 minutos). Se calentó ácido 3-cloropropanoico (78,8 g, 0,73 moles) hasta que se fundió, y después se añadió en forma líquida gota a gota durante 45 minutos al matraz, manteniendo la temperatura a o por debajo de 10ºC. La mezcla de reacción se agitó durante otros 10 minutos a o por debajo de 10ºC, después se calentó lentamente hasta 50-55ºC y se mantuvo ahí durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió gota a gota a agua (1,1 l) contenida en un matraz de fondo redondo de 3 litros de 4 bocas. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 540 ml), y se secó en un secador de tipo ventilador a 40ºC hasta que el contenido de humedad cayó por debajo de 0,5%, para producir 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona como un sólido naranja (160 g, 98,4% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un matraz de 20 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, se cargó con agua (10 l) y 3-cloro-1-(5-cloro-2,4-dihidroxifenil)propan-1-ona (1,62 kg, 6,89 moles), y la mezcla resultante se agitó y se enfrió hasta 10ºC. Se añadió gota a gota una disolución de hidróxido de sodio (606,5 g, 15,16 moles) en agua (2,96 l) durante 40-60 minutos, manteniendo la temperatura a 10-15ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, y después se enfrió hasta 5ºC. Se añadió gota a gota ácido clorhídrico concentrado (1,31 l, 15,98 moles) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a o por debajo de 10ºC. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (3 x 5,5 l), y se secó a 40ºC hasta que el contenido de humedad cayó por debajo de 1%. Este producto bruto (1,2 kg) se transfirió a un matraz de 10 litros, de 4 bocas, de fondo redondo y se agitó con acetonitrilo (6,0 l) a temperatura ambiente durante 2 horas, después se enfrió hasta 0-5ºC, y se agitó durante otras 2 horas. El precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua:acetonitrilo 4:1 (1,5 l) y agua (1,2 l), y se secó en un secador de tipo ventilador a 40ºC hasta que el contenido de humedad cayó por debajo de 0,5%, para producir 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blancuzco (858 g, 62,7% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: (PRECAUCIÓN: Se produce cianuro de hidrógeno gaseoso en esta reacción; tómense las precauciones apropiadas). Un matraz de 20 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, se cargó con diclorometano (12,5 l), yodo (32 g, 0,13 moles) y 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona (1,25 kg, 6,30 moles). La mezcla resultante se agitó en nitrógeno y se enfrió hasta 10ºC. Se añadió gota a gota cianuro de trimetilsililo (2,36 l, 18,88 moles) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura a o por debajo de 10ºC. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10-11 horas, y después se enfrió por debajo de 20ºC. Se añadió gota a gota una disolución de tiosulfato de sodio (59,5 g, 0,38 moles) en agua (500 ml), manteniendo la temperatura por debajo de 20ºC, y la mezcla resultante se agitó durante 20 minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20ºC. Se añadió sulfato de sodio anhidro sólido (3,75 kg), y la mezcla resultante se agitó

durante 30 minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de 20ºC. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho HyFlo™, y el lecho se lavó con diclorometano. El filtrado combinado y el lavado se concentraron a presión reducida a una temperatura por debajo de 50ºC para producir 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo como un aceite marrón (2,2 kg, 94,5% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: Un matraz de 20 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, se cargó con ácido acético glacial (2,04 l), 6-cloro-4,7-bis(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo (2,2 kg, 5,94 moles), y cloruro de estaño(II) dihidratado (3,35 kg, 14,85 moles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico concentrado (5,0 l, 60 moles), y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 80-85ºC durante 12 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió agua (3,6 l), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron acetato de isopropilo (11,5 l) y agua (5,8 l), y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de isopropilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (3 x 6 l), después se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida a una temperatura por debajo de 50ºC para producir ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico bruto como un semisólido marrón (1,70 kg, 125% de rendimiento).

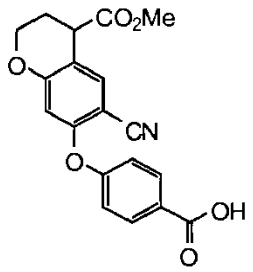
Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (compuesto según la invención): Un matraz de 20 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, se cargó con etanol (8,6 l) y ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico bruto (1,70 kg, 7,44 moles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (397 ml) durante 10 minutos. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (9,0 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 12 l). Los lavados de salmuera se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo (4 l). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, y después se concentraron a presión reducida a una temperatura por debajo de 50ºC. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (18 kg), eluyendo con hexanos:acetato de etilo 85:15 (235 l), para producir 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo blanco (822 g, 43% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M-H).

Etapa F: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se disolvió 4-bromobenzoato de terc-butilo (210,4 g, 818,2 mmoles) en 1 l de dioxano, que se desgasificó previamente con argón, en un matraz de fondo redondo, de 4 bocas, de 5 l, equipado con un agitador mecánico y un condensador de reflujo. Bajo un caudal de argón y con agitación, se añadieron 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (176,4 g, 687,2 mmoles), hidrocloruro de *N,N*-dimetilglicina (35,7 g, 346,2 mmoles) y cloruro cuproso (34,0 g, 342,9 mmoles) vía un embudo. Después se añadió carbonato de cesio, y se añadieron otros 0,5 l de dioxano a la mezcla de reacción. La mezcla se calentó entonces a 95-97ºC durante 20 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 3 l de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo, y se añadió carbón activado (300 g). Después de agitar periódicamente durante 1 hora, la mezcla se filtró a través de papel GF/F, lavando la torta del filtro con 2 l de una mezcla 3:1 de hexanos:acetato de etilo. La disolución marrón dorada resultante se concentró para proporcionar 304 g de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo bruto. El producto bruto se disolvió en diclorometano, se concentró sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con un gradiente de 10 hasta 25% de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite viscoso, incoloro (221 g, 74,3% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,54 (s, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,30-2,36 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,58 (s, 9H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Etapa G: Preparación de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Se disolvió 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (221 g, 0,511 moles) en cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (2,4 N, 1,6 l, 3,84 moles), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentró para proporcionar 198 g de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)-benzoico bruto. El producto bruto se recristalizó disolviendo en acetato de isopropilo caliente (0,5 l) y diluyendo con hexanos (1,1 l). Después de 48 horas, los cristales se recogieron y se lavaron con hexanos. Los sólidos blancos resultantes se secaron a alto vacío para proporcionar ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (169 g, 88% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,08 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,60 (s, 1H), 4,21-4,31 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Preparación 2

Ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico

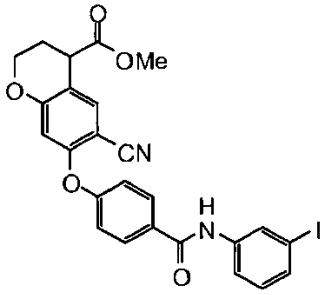


Etapa A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Un matraz de 500 ml de equipado con una cabeza Claisen y un condensador se cargó con polvo MS 4A secado en horno (14,5 g), 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (14,11 g, 60,00 mmoles), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (14,57 g, 75,00 mmoles), K_2CO_3 (20,73 g, 150,0 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (120 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 1 hora, después se calentó hasta 115ºC durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de una almohadilla CELITE y se enjuagó con EtOAc. Los filtrados combinados se lavaron con agua. La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel GF, y se concentró hasta un aceite bruto. El aceite bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 18,5 g del compuesto deseado como un semisólido.

Etapa B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Se disolvió 7-(4-(terc-Butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (18,5 g, 45,185 mmoles) en diclorometano (200 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (50 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, y después se concentró a presión reducida para proporcionar un sólido bruto. El sólido se disolvió en EtOAc (200 ml), y se añadieron hexanos (600 ml) con agitación. El sólido blanco se machacó y se recogió mediante filtración para proporcionar 13,11 g del compuesto deseado como un sólido blanco (81,9%). El líquido madre se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (25 ml). Se añadieron hexanos (100 ml) con agitación, y un sólido blanco se machacó y se recogió mediante filtración para proporcionar otros 1,14 g del compuesto deseado.

Preparación 3

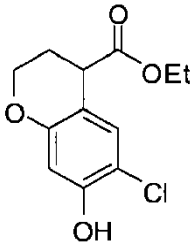
6-Ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo



Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (1,466 g, 4,15 mmoles), una gota de DMF, y 1,2-dicloroetano (10 ml). Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (2,283 ml, 4,565 mmoles), y la mezcla se volvió una disolución transparente. Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadieron trietilamina (1,157 ml, 8,30 mmoles) y 3-yodoanilina (0,524 ml, 4,358 mmoles) a la disolución del cloruro de ácido. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2,094 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (91%).

Preparación 4

6-Cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo



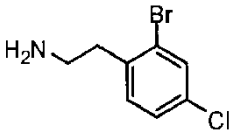
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona: Un reactor de 50 litros se cargó con ácido trifluorometanosulfónico (8 kg), y el reactor se enfrió en un baño de hielo. Al reactor se añadió 4-clororresorcinol (1,6 kg, 11,1 moles), en porciones, a una velocidad tal que la temperatura interna no superó 10ºC. Al reactor se añadió entonces ácido 3-cloropropanoico (1,26 kg, 11,6 moles), y la mezcla resultante se calentó hasta la temperatura ambiente, y después se calentó a 45-55ºC durante 6 horas. La mezcla de reacción se añadió entonces lentamente a agua con hielo (20 l). La suspensión resultante se agitó durante 2 horas, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 l), y se secó al aire. Este material se añadió a una disolución de hidróxido de sodio (1,1 kg, 27,5 moles) en agua con hielo (24 l), a una velocidad tal que la temperatura interna no superó 20ºC. La disolución resultante se agitó por debajo de 20ºC durante 1 hora, después se enfrió, y se trató con ácido clorhídrico concentrado (2,5 l), a una velocidad tal que la temperatura no superó 10ºC. La suspensión resultante se agitó por debajo de 10ºC durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (10 l), y se secó parcialmente al aire. Los sólidos brutos procedentes de dichos cuatro procedimientos se combinaron y se añadieron a una mezcla de acetona (32 l) y agua (40 l), y la mezcla resultante se agitó y se calentó hasta que se formó una disolución transparente. Esta disolución se enfrió entonces hasta 5-10ºC, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua (12 l), y se secó para producir 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona como un sólido blanco (4,6 kg, 52% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de sal diciclohexilamínica del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico: (PRECAUCIÓN: Se produce cianuro de hidrógeno gaseoso en esta reacción; tómense las precauciones apropiadas). Un matraz de 10 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico, y un termómetro se cargó con 6-cloro-7-hidroxicroman-4-ona (1,5 kg, 7,6 moles), yoduro de cinc (49,0 g, 0,154 moles), y cianuro de trimetilsililo (2,5 l, 20,0 moles), en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 45-50ºC durante 2 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se trató sucesivamente con una disolución de tiosulfato de sodio (2,5 kg) en agua (6 l), disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 l), y acetato de etilo (5 l). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con disolución saturada de bicarbonato de sodio (1 l) y con salmuera (2 x 1 l), y después se concentraron a presión reducida. Al aceite marrón resultante se añadió sucesivamente cloruro de estaño (II) dihidratado (5,3 kg, 23,5 moles), ácido clorhídrico concentrado (7,5 l) y ácido acético glacial (2,7 l). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo (100ºC) durante 18 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. El precipitado naranja resultante se eliminó mediante filtración, y el filtrado se trató con diclorometano (5 l). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió cloruro de sodio sólido hasta que la capa acuosa se saturó. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (1 l), y después se trataron con hidróxido de sodio acuoso al 10% hasta que el pH aparente de la capa orgánica fue 10-11. La capa acuosa se acidificó con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 3-4, y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se agitaron a temperatura ambiente, y se añadió diciclohexilamina (1,5 l) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con acetato de etilo (2 x 1 l), y se secó para producir sal diciclohexilamínica del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico como un sólido blancuzco (2,0 kg, 64% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: Un matraz de 10 litros, de 4 bocas, de fondo redondo, equipado con un condensador de reflujo, un agitador mecánico, y un termómetro, se cargó con sal diciclohexilamínica del ácido 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxílico (1,7 kg, 4,1 moles) e hidróxido de sodio acuoso al 10% (4 l). La mezcla resultante se extrajo con metil *terc*-butil éter (2 x 1 l). La capa acuosa se acidificó hasta pH 2-3 con ácido clorhídrico concentrado, y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 2 l). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, y después se concentraron a presión reducida. El ácido libre residual se disolvió en etanol (4,5 l), y a la disolución resultante se añadió ácido sulfúrico concentrado (240 ml), gota a gota. La disolución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la disolución se diluyó con agua (1,5 l), seguido de la adición gota a gota de disolución saturada de bicarbonato de sodio (3 l), dando como resultado un pH aparente de alrededor de 3. La mezcla resultante se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua 3 l), y se secó para producir 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un polvo rosa claro (850 g, 81% de rendimiento). MS (apci) m/z = 255,1 (M-H).

Preparación 5

2-(2-Bromo-4-clorofenil)etanamina



Etapa A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-4-(dibromometil)benceno: A una disolución agitada de 4-bromo-2-

clorotolueno (10,0 g; 48,7 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,51 g; 2,09 mmoles) en 80 ml de tetracloruro de carbono se añadió N-bromosuccinimida (43,3 g; 243 mmoles), y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 15 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna Biotage 65M, eluyendo con hexanos para proporcionar 17,4 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro.

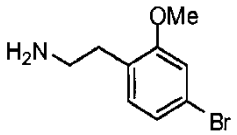
Etapa B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una disolución de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,4 g; 47,9 mmoles) en 25 ml de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota durante 20 minutos una disolución de nitrato de plata (I) (76,1 g; 448 mmoles) en 55 ml de agua. La mezcla se puso amarilla, y, con la adición, se formó inmediatamente un precipitado de AgBr. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante una hora adicional. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 200 ml de agua y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con 200 ml de cloroformo, y los materiales insolubles se lavaron con 2 x 200 ml de cloroformo. Las capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con 250 ml de agua, después se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar 10,3 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído como un sólido blanco.

Etapa C: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (2,2 g; 10,0 mmoles), hidrocloruro de metilamina (0,43 g; 6,4 mmoles) y acetato de sodio (0,53 g; 6,4 mmoles) en 3,8 ml de nitrometano (70,1 mmoles) se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 19 horas, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y 40 ml de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 2,56 g de un sólido marrón claro. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna Biotage 40S, eluyendo con hexano/EtOAc 95/5 para proporcionar 1,18 g de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 261.

Etapa D: Preparación de 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,39 g; 18,0 mmoles) en 25 ml de THF a temperatura ambiente se añadió clorotrimetilsilano (3,9 g; 36,0 mmoles), gota a gota durante 2 minutos. Se desprendió gas, y la mezcla se calentó ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, el desprendimiento gaseoso se detuvo, y se burbujeó argón gaseoso a través de la mezcla durante 2 minutos para tratar de eliminar el trimetilsilano restante que se había formado. Después se añadió gota a gota, con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos, una disolución de 2-bromo-4-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (1,18 g; 4,5 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 2 horas, el calor se retiró, y después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se paralizó cuidadosamente con 25 ml de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre 50 ml de KOH al 20% y 25 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 0,92 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 234.

Preparación 6

2-(2-Metoxi-4-bromofenil)etanamina



Etapa A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una disolución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (3,38 g; 16 mmoles) en 35 ml de metanol a temperatura ambiente se añadió una disolución de metóxido de sodio (4,0 ml de disolución al 25%; 17,6 mmoles), y la disolución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de poner a reflujo durante 2 horas, el disolvente se evaporó. El residuo se repartió entre 100 ml de diclorometano y 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar 2,13 g de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco. MS (apci, neg) m/z = 199.

Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,55 g; 7,2 mmoles), hidrocloruro de metilamina (0,31 g; 50,4 mmoles) y acetato de sodio (0,38 g; 4,6 mmoles) en 3 ml de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 14,5 horas, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y 40 ml de diclorometano, y la mezcla se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 1,74 g de 4-bromo-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 257.

Etapa C: Preparación de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,57 g; 26,3 mmoles) en 40 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió clorotrimetilsilano (5,7 g; 52,7 mmoles), gota a gota durante 2 minutos. Se desprendió gas, y la mezcla se calentó ligeramente. Después de

agitar durante 20 minutos, el desprendimiento gaseoso se detuvo, y se burbujeó argón gaseoso a través de la mezcla durante 2 minutos para tratar de eliminar el trimetilsilano restante que se había formado. Después se añadió gota a gota, con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos, una disolución de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído (1,7 g; 6,6 mmoles) en 30 ml de tetrahidrofurano. La mezcla resultante se agitó entonces y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se retiró, y después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se paralizó cuidadosamente con 40 ml de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre 80 ml de KOH al 20% y 40 ml de DCM. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 1,29 g de 2-(4-bromo-2-metoxifenil)etanamina como un aceite verde oscuro. MS (apci, pos) m/z = 230.

Preparación 7

2-(2,4-Dicloro-6-metoxifenil)etanamina

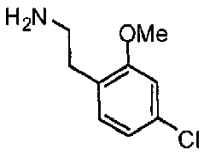
Etapa A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una disolución agitada de 2,4-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (1,85 g; 9,7 mmoles) en 20 ml de DMF a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio sólido (1,47 g; 10,6 mmoles), y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadió yodometano (5,5 g; 38,7 mmoles), y la mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 50ºC. Después de 10 minutos, se determinó que la reacción estaba terminada mediante cromatografía de capa fina (hexano/EtOAc 90/10). Después de un total de 30 minutos, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con 200 ml de agua. Después de agitar durante unos pocos minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para proporcionar 1,93 g de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco.

Etapa B: Preparación de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: Una suspensión de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído (0,51 g; 2,5 mmoles), hidrocloruro de metilamina (0,11 g; 1,6 mmoles) y acetato de sodio (0,13 g; 1,6 mmoles) en 3 ml de nitrometano se agitó a temperatura ambiente. Después de agitar durante 15,5 horas, la mezcla se diluyó con 20 ml de agua y 40 ml de DCM, y después se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 0,57 g de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno como un sólido amarillo claro. MS (apci, neg) m/z = 247

Etapa C: Preparación de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,20 g; 9,0 mmoles) en 15 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente se añadió clorotrimetilsilano, gota a gota durante 2 minutos. Se desprendió gas, y la mezcla se calentó ligeramente. Después de agitar durante 20 minutos, el desprendimiento gaseoso se detuvo, y se burbujeó argón gaseoso a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano restante que se había formado. Después se añadió gota a gota, con agitación a temperatura ambiente durante 4 minutos, una disolución de 1,5-dicloro-3-metoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (0,56 g; 2,3 mmoles) en 10 ml de THF. La mezcla resultante se agitó entonces y se calentó a reflujo. Después de 90 minutos, el calor se retiró, y después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se paralizó cuidadosamente con 15 ml de metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre 30 ml de KOH al 20% y 15 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 0,49 g de 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina como un aceite amarillo turbio. MS (apci, pos) m/z = 220.

Preparación 8

2-(4-Cloro-2-metoxifenil)etanamina



Etapa A: Preparación de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una disolución agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (100 g; 487 mmoles) y peróxido de benzoílo (5,07 g; 20,9 mmoles) en 800 ml de tetracloruro de carbono se añadió N-bromosuccinimida, y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de 16,5 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se evaporaron. El líquido naranja residual contenía algún sólido, y este material se recogió en 500 ml de hexano. La mezcla resultante se filtró para eliminar el material insoluble, y el filtrado se filtró asimismo a través de una almohadilla de 1 pulgada (2,54 cm) de

gel de sílice en un embudo fritado de 150 ml. El filtrado se evaporó para proporcionar 161,5 g de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido amarillo pálido.

Etapa B: Preparación de 2-bromo-4-clorobenzaldehído: Una disolución de 2-bromo-4-cloro-1-(dibromometil)benceno (162 g; 446 mmoles) en 250 ml de etanol se agitó y se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota, durante 40 minutos, una disolución de nitrato de plata (I) (576 g; 3,39 moles) en 600 ml de agua. La mezcla devino amarilla, y, con la adición, se formó inmediatamente un precipitado de AgBr. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante una hora adicional. Después de alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado para recoger el precipitado, que se lavó entonces con 200 ml de agua. El precipitado se lavó con 500 ml de cloroformo. Los lavados se combinaron y se transfirieron a un embudo de separación, y se dejó que el agua contenida se separara. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 93,3 g de 2-bromo-4-clorobenzaldehído como un sólido blanco.

Etapa C: Preparación de (2-bromo-4-clorofenil)metanol: Una disolución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (21,95 g; 100,0 mmoles) en 200 ml de metanol se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos, y se añadió borohidruro de sodio sólido (1,9 g; 50,0 mmoles). Se formó un color amarillo, y hubo desprendimiento gaseoso abundante. La agitación se continuó en el baño durante 1 hora. La disolución se diluyó con 200 ml de agua, y después el metanol se evaporó en un evaporador giratorio. La mezcla residual se extrajo con 200 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se eliminó del matraz mediante lavado con hexano y se recogió mediante filtración, se molió con un mortero y una mano de mortero para romper los trozos, después se lavó con hexano y se secó al aire en el filtro para proporcionar 17,8 g de (2-bromo-4-clorofenil)metanol como un sólido blanco.

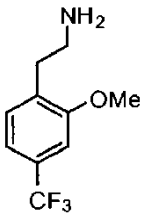
Etapa D: Preparación de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno: Una disolución de (2-bromo-4-clorofenil)metanol (17,8 g; 80,4 mmoles) en 250 ml de éter se agitó y se enfrió en un baño de hielo durante 15 minutos. Se añadió gota a gota, durante 30 minutos, una disolución de tribromuro de fósforo (21,8 g; 80,4 mmoles) en 75 ml de éter. Después de agitar en el baño durante 30 minutos adicionales, la disolución se paralizó mediante adición cuidadosa de una disolución saturada de bicarbonato de sodio hasta que no se desprendió más gas. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se lavó con 50 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 21,2 g de aceite amarillo pálido. Este material se disolvió en una mezcla de 100 ml de hexano y 25 ml de EtOAc. Esta disolución se vertió sobre una almohadilla de 2 pulgadas (5,08 cm) de gel de sílice en un embudo fritado de 150 ml, y la almohadilla se eluyó con 2 x 150 ml de hexano. Los filtrados combinados se evaporaron para proporcionar 10,0 g de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno como un aceite amarillo pálido.

Etapa E: Preparación de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo: Una mezcla de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno (9,8 g; 34,5 mmoles) y cianuro de sodio (2,0 g; 41,4 mmoles) en 15 ml de etanol al 95% y 2,5 ml de agua se agitó y se calentó a reflujo. Después de 30 minutos, el disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre 100 ml de éter y 50 ml de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El sólido residual se eliminó del matraz mediante lavado con hexano y se recogió mediante filtración, se lavó con hexano, y se secó al aire en el filtro para proporcionar 4,82 g de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo como un sólido amarillo claro.

Etapa F: Preparación de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina: Una porción de 2-(2-bromo-4-clorofenil)acetonitrilo (7,1 g; 39,1 mmoles) se disolvió directamente en una disolución de borano (78,2 ml de una disolución 1,0 M en tetrahidrofurano; 78,2 mmoles), y la disolución resultante se agitó y se calentó a reflujo. Después de poner a reflujo durante un total de 90 minutos, el calor se eliminó, y la disolución se dejó enfriar durante unos pocos minutos, y después se añadieron cuidadosamente 16 ml de metanol para paralizar la disolución. La disolución resultante se calentó de nuevo a reflujo durante 30 minutos. El disolvente se evaporó entonces, y el residuo se repartió entre 200 ml de HCl 1M (ac.) y 200 ml de éter. La capa acuosa se filtró para eliminar una pequeña cantidad de material insoluble suspendido, y el pH del filtrado se ajustó hasta pH >12 mediante adición de NaOH al 42% (ac.). El filtrado se extrajo entonces con 200 ml de diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 3,89 g de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina como un líquido incoloro. MS (apci, pos) m/z = 186.

Preparación 9

2-(2-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina



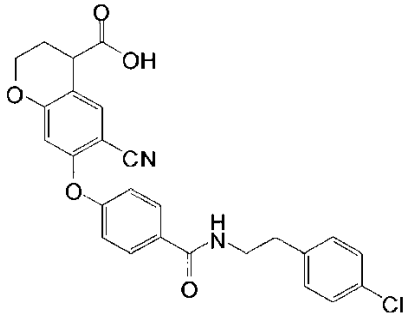
Etapa A: Preparación de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído: Se diluyó 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (5,0 g, 26 mmoles) con metóxido de sodio (57 ml de 0,5 M en metanol; 29 mmoles), se calentó hasta 50ºC, y se agitó durante 6 horas. La reacción se concentró entonces parcialmente, se diluyó con acetato de etilo y agua. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (4,5 g, 22 mmoles, 85% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: Una porción de 2-metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído (3,78 g, 18,5 mmoles) se diluyó con nitrometano (7,02 ml, 130 mmoles), seguido de la adición de hidrocloruro de metilamina (0,750 g, 11,1 mmoles) y acetato de sodio (0,911 g, 11,1 mmoles). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 40, y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 20% de acetato de etilo/hexanos para producir (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (3,0 g, 12,1 mmoles, 65,6% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: Una porción de borohidruro de litio (0,458 g, 21,0 mmoles) se diluyó con THF (30 ml), seguido de la adición gota a gota de clorotrimetilsilano (5,34 ml, 42,1 mmoles). Después de agitar durante 15 minutos, se burbujeó argón a través de la mezcla de reacción durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano presente en la reacción. Se añadió en porciones (E)-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (1,3 g, 5,26 mmoles) (se produjo desprendimiento gaseoso). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, se enfrió hasta 0ºC, y se paralizó cuidadosamente con metanol (8 ml). La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con diclorometano y KOH acuoso al 20%. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (1,1 g, 5,02 mmoles, 95,4% de rendimiento).

Ejemplo 1

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



Etapa A: Preparación de 7-fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: Se diluyó 7-fluoro-2,3-dihidrocromen-4-ona (470 mg, 2,829 mmoles) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmoles) con cianuro de trimetilsililo (1,413 ml, 11,32 mmoles). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se diluyeron 7-fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo (750 mg, 2,83 mmoles) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmoles) con ácido acético glacial (3 ml) y HCl concentrado (3 ml). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130ºC y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, y se diluyó con agua y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmoles) con (THF) 2 ml, metanol (2 ml) y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55ºC y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (366 mg, 98,7% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmoles) con DMF (5 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida (313 mg, 1,76 mmoles). La reacción se calentó a 50ºC y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, bicarbonato de sodio saturado, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente 5% de acetato de etilo/hexano hasta 50% para producir el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

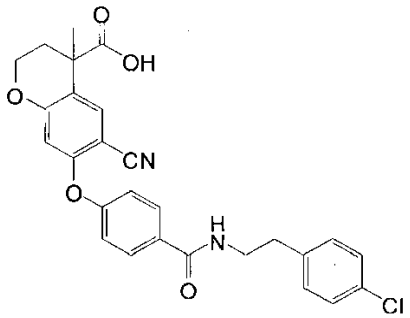
Etapa E: Preparación de 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmoles) con N-metilpirrolidona (5 ml), seguido de la adición de Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 20 minutos, y después se calentó a 160ºC bajo burbujeo suave de argón durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se cargó directamente sobre una columna Biotage 25, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (50 mg, 0,21 mmoles) con 1-metil-2-pirrolidinona (2 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (147 mg, 1,1 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (59 mg, 0,21 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 10 minutos, y después se calentó hasta 110ºC y se agitó durante 6 horas. Después de que la reacción se dejó enfriar, se cargó directamente sobre una columna Biotage 25, y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (50 mg, 48% de rendimiento). MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Etapa G: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,204 mmoles) con THF (1 ml), seguido de la adición de NaOH (0,204 ml, 1,02 mmoles) y 500 μl de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizon con un cartucho 25 y haciendo correr un gradiente de 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 hasta 10% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (21 mg, 21,6% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 476,9 (M + 1).

Ejemplo 2

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



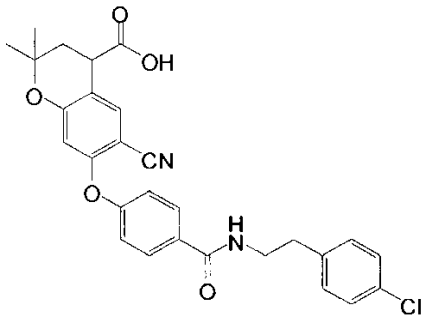
Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (procedente del Ejemplo 3, Etapa E; 28 mg, 0,12 mmoles) con acetonitrilo (1 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (49 mg, 0,36 mmoles) y yodometano (0,023 ml, 0,36 mmoles). La reacción se calentó entonces a 60ºC durante 1 hora, después se enfrió, y se añadió NaH (8,6 mg, 0,36 mmoles). La reacción se consideró terminada mediante LC. La reacción se cargó en un muestreador Biotage 25 y se purificó haciendo correr un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexano hasta 100% de acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título (10 mg, 34% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-ciano-7-fluoro-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,040 mmoles) con N-metilpirrolidona (2 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (28 mg, 0,20 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (11 mg, 0,040 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 10 minutos y después se calentó a 110ºC y se agitó durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar, se cargó directamente en un muestreador 25 y se eluyó en el Horizon con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo/hexanos para producir el compuesto del título (12 mg, 59% de rendimiento). MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Etapa C: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-4-metilcroman-4-carboxilato de metilo (12 mg, 0,0238 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (0,0475 ml, 0,238 mmoles) y 200 μl de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando el Horizon con un cartucho 25, y haciendo correr un gradiente de 0,5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 hasta 10% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (4,0 mg, 34,3% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 490,9 (M + 1).

Ejemplo 3

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



Etapa A: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona: A 1-(4-fluoro-2-hidroxifenil)etanona (5,75 g, 37,3 mmoles) y propan-2-ona (12 ml, 37,3 mmoles) en benceno (50 ml) se añadió pirrolidina (3,11 ml, 37,3 mmoles), y la reacción se calentó a 80ºC durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con HCl 1N (50 ml), con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 50% de acetato de etilo, para proporcionar el compuesto del título (5,12 g, 70,7% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-fluoro-2,2-dimetil-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,000 g, 5,149 mmoles) se añadió cianuro de trimetilsililo (3,215 ml, 25,75 mmoles), seguido de una punta de espátula de yoduro de cinc. La reacción se calentó a 50ºC durante 1 hora. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (2 x 25 ml), con salmuera (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El producto se disolvió en 5 ml de ácido acético y 5 ml de HCl, y se añadió $SnCl_2$ dihidratado (4,648 g, 20,60 mmoles). La reacción se calentó a reflujo (temperatura del baño de aceite 130ºC) toda la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético hasta 10% de $MeOH/CH_2Cl_2$ que contiene 0,5% de ácido acético, para proporcionar el compuesto del título (0,280 g, 24,25% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: A ácido 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,280 g, 1,25 mmoles) en CH_2Cl_2 (5 ml) y MeOH (1 ml) se añadió $TMSCHN_2$ (0,937 ml, 1,87 mmoles) gota a gota. Después de la adición, la reacción se concentró, se cargó sobre gel de sílice, y el producto se eluyó usando un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 40% de acetato de etilo/hexanos para proporcionar el compuesto del título (0,225 g, 75,6% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (187 mg, 0,785 mmoles) con DMF (5 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida(154 mg, 0,863 mmoles). La reacción se calentó a 50ºC durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, con bicarbonato de sodio saturado, con agua, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente de 5% de acetato de etilo/hexano hasta 50% para producir el compuesto del título (232 mg, 93,2% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-bromo-7-fluoro-2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (232 mg, 0,732 mmoles) con N-metilpirrolidona (4 ml), seguido de la adición de Cu(I)CN (328 mg, 3,66 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 15 minutos y después se calentó a 160ºC. La reacción se agitó durante 5 horas y después se dejó enfriar. La reacción se cargó directamente sobre una columna Biotage 25, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (120 mg, 62,3% de rendimiento).

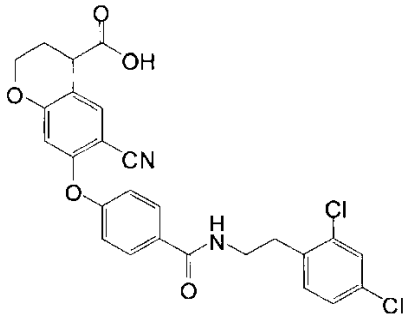
Etapa F: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-ciano-7-fluoro-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (19 mg, 0,072 mmoles) con N-metilpirrolidona (2 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (25 mg, 0,18 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-hidroxibenzamida (20 mg, 0,072 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 10 minutos y después se calentó a 110ºC durante 6 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se cargó directamente sobre una columna Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (2,0 mg, 5,3% de rendimiento).

Etapa G: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxílico: Se

diluyó 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-2,2-dimetilcroman-4-carboxilato de metilo (2,0 mg, 0,00385 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (0,00771 ml, 0,0385 mmoles) y 200 μl de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando una placa de TLC preparativa de 0,5 mm, eluyendo con 5% de metanol/0,5% de ácido acético/CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (0,6 mg, 30,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 504,9 (M + 1).

Ejemplo 4

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

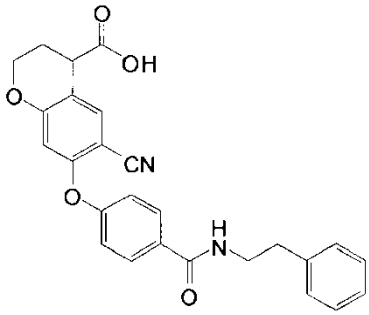


Etapa A: Preparación de ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico: Se diluyó 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (45 mg, 0,19 mmoles) con THF (1 ml), seguido de la adición de NaOH (0,19 ml, 0,96 mmoles), 200 μl de agua y metanol. Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir el compuesto del título (40 mg, 95% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-((2,4-diclorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Se diluyó ácido 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,18 mmoles) con N-metilpirrolidona (2 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (100 mg, 0,72 mmoles) y N-(2,4-diclorofenetil)-4-hidroxibenzamida (56 mg, 0,18 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 10 minutos y después se calentó a 140ºC. Después de agitar durante 5 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25, eluyendo con 0,5% de ácido acético/0,5% de metanol/CH_2Cl_2 hasta 0,5% de ácido acético/10% de metanol/CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (4,8 mg, 5,2% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57-8,59 (m, NH), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 1,7, 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,29-4,34 (m, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,85 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,64 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,32-2,37 (m, 1H), 2,08-2,16 (m, 1H).

Ejemplo 5

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



Etapa A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Se diluyeron 6-ciano-7-fluorocroman-4-carboxilato de metilo (procedente del Ejemplo 3, Etapa E) (700 mg, 2,98 mmoles), 4-hidroxibenzoato de terc-butilo (578 mg, 2,98 mmoles) y K_2CO_3 (494 mg, 3,57 mmoles) con N-metilpirrolidona (6 ml), y se burbujeó con argón durante 10 minutos. La reacción se calentó hasta 110ºC y se agitó durante 5 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 40M y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (400 mg, 32,8% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Se diluyó 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (400 mg, 0,977 mmoles) con CH_2Cl_2, seguido de la adición de TFA (1 ml). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró para producir el compuesto del

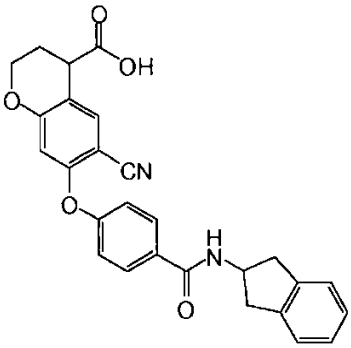
título (240 mg, 69,5% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se diluyeron ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (13 mg, 0,0368 mmoles), y HBTU (16,7 mg, 0,0442 mmoles) con N-metilpirrolidona (1 ml), seguido de la adición de 2-feniletanamina (0,00647 ml, 0,0515 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,0160 ml, 0,0920 mmoles) y DMAP (1,35 mg, 0,0110 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (16,1 mg, 95,9% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se diluyó 6-ciano-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (16,1 mg, 0,0353 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (0,0705 ml, 0,353 mmoles) y agua (100 μl) y metanol (100 μl). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (12,0 mg, 76,9% de rendimiento). RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,20-7,30 (m, 5H), 7,15 (d, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 3,85 (bt, 1H), 3,58 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,3-2,4 (m, 1H), 2,1-2,2 (m, 1H).

Ejemplo 6

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

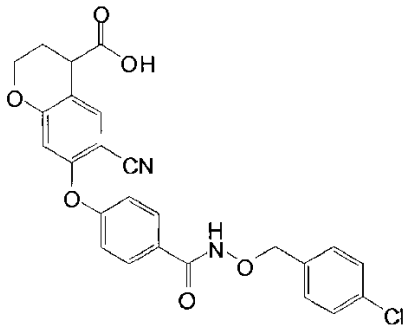


Etapa A: Preparación de 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyeron ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (procedente del Ejemplo 7, Etapa B) (12 mg, 0,034 mmoles), y HBTU (15 mg, 0,041 mmoles) con N-metilpirrolidona (1 ml), seguido de la adición de 2-aminoindano (4,5 mg, 0,034 mmoles), N,N-diisopropiletilamina (0,015 ml, 0,085 mmoles) y DMAP (1,2 mg, 0,010 mmoles). Después de agitar durante 3 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 12i, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir el compuesto del título (12 mg, 75% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (12 mg, 0,026 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (1,0 mg, 0,026 mmoles), agua (200 μl) y metanol (200 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con HCl 2N y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (10 mg, 86% de rendimiento). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 (d, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,15-7,22 (m, 4H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H) 4,20-4,35 (m, 3H), 3,82 (bt, 1H), 3,3-3,4 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 7

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

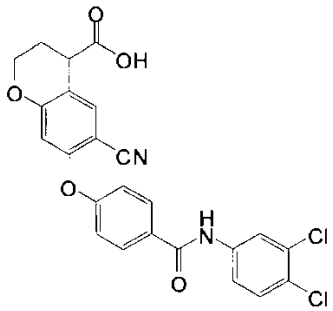


Etapa A: Preparación de 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (procedente del Ejemplo 7, Etapa B) (17 mg, 0,0481 mmoles) con CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 ml, 0,0577 mmoles) y 1 gota de DMF. Esto se agitó durante 20 minutos, seguido de la adición de O-(4-clorobencil)hidroxilamina (15,2 mg, 0,0962 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,0335 ml, 0,192 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó directamente sobre un Biotage 12i, eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del título (5 mg, 21,1% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((4-clorobenciloxi)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,0101 mmoles) con THF (500 μl) seguido de la adición de NaOH (0,0203 ml, 0,101 mmoles), agua (200 μl) y metanol (200 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con HCl 2N y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (4,0 mg, 82,3% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 8

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

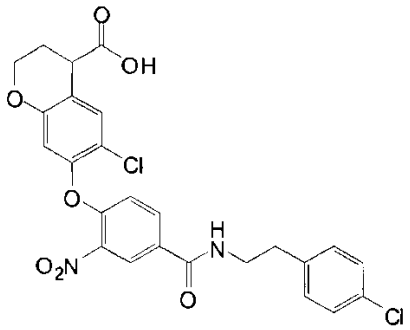


Etapa A: Preparación de 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)benzoico (17 mg, 0,0481 mmoles) con CH_2Cl_2 (1 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en CH_2Cl_2 (2M en CH_2Cl_2) (0,0289 ml, 0,0577 mmoles) y 1 gota de DMF. La reacción se agitó durante 20 minutos, y después se añadieron 3,4-diclorobencenamina (15,6 mg, 0,0962 mmoles) y N,N-diisopropiletilamina (0,0210 ml, 0,120 mmoles). Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó directamente sobre un Biotage 12i, eluyendo con hexano:acetato de etilo (1:1) para producir el compuesto del título (17 mg, 71,0% de rendimiento) como un aceite transparente.

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((3,4-diclorofenil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (17 mg, 0,034 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (0,041 ml, 0,21 mmoles), agua (200 μl) y metanol (200 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con HCl 2N y acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (10 mg, 61% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD) δ 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,41 (s, 1H), 4,2-4,35 (m, 2H), 3,82 (bt, 1H), 2,35-2,40 (m, 1H), 2,10-2,15 (m, 1H).

Ejemplo 9

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



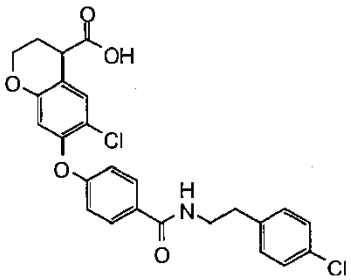
Etapa A: Preparación de 4-cloro-N-(4-clorofenetil)-3-nitrobenzamida: Se diluyó 2-(4-clorofenil)etanamina (2,3 ml, 16 mmoles) con DCM (40 ml), seguido de la adición de DIEA (2,9 ml, 16 mmoles) y cloruro de 4-cloro-3-nitrobenzoilo (3,0 g, 14 mmoles) gota a gota en 10 ml de DCM. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se cargó sobre gel de sílice y se eluyó con hexanos/acetato de etilo (2/1) para producir N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (4,0 g, 86% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de metilo (100 mg, 0,412 mmoles) (Preparación 4, sustituyendo metanol por etanol en la Etapa C) con DMSO (1 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (68,3 mg, 0,495 mmoles) y N-(4-clorofenetil)-4-cloro-3-nitrobenzamida (140 mg, 0,412 mmoles). La reacción se calentó hasta 62ºC y se agitó durante 3 horas. La reacción se enfrió, se cargó directamente sobre gel de sílice y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (60 mg, 26,7% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-nitrofenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de metilo (5 mg, 0,00917 mmoles) en THF (200 ul) se añadió NaOH (0,0183 ml, 0,0917 mmoles), seguido de agua y metanol (100 ul cada uno). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para producir ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (1,8 mg, 37,0% de rendimiento). LCMS (apci/pos) = 533,0 (M+H).

Ejemplo 10

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



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (100 g, 265,40 mmoles) en diclorometano seco (750 ml) y unas pocas gotas de DMF. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (24,310 ml, 278,67 mmoles) a la mezcla bajo una corriente de nitrógeno durante un período de 0,5 horas a temperatura ambiente. Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron 2-(4-clorofenil)etanamina (40,602 ml, 291,94 mmoles) y diisopropiletilamina (55,624 ml, 318,48 mmoles). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La mezcla bruta se transfirió a un embudo de separación, y se lavó con HCl 1N, con agua, y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido bruto resultante se secó posteriormente a alto vacío para proporcionar 143,5 g de un sólido rosa. Este sólido se recristalizó en EtOAc/hexanos caliente para proporcionar 130,0 g del compuesto del título como un sólido morado claro.

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se disolvió 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (128,8 g, 250,4 mmoles) en EtOH (250 ml) y THF (500 ml). Se añadió NaOH (6N) (62,60 ml, 375,6 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se transfirió a un embudo de separación de 2 l, y se añadió HCl 1N (500,8 ml, 500,8 mmoles) a la

mezcla. Se añadió EtOAc (250 ml) adicional, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El sólido bruto resultante se recristalizó en THF y hexanos para proporcionar 122,0 g del compuesto del título como un sólido rosa apenas visible (rendimiento 95,0%). El análisis de RMN ^{1}H mostró que el sólido contenía THF. El contenido de THF fue 27% en moles (5,2% en peso), y el contenido de producto deseado en peso fue 94,8%. MS (apci) m/z = 486,1 (M + H).

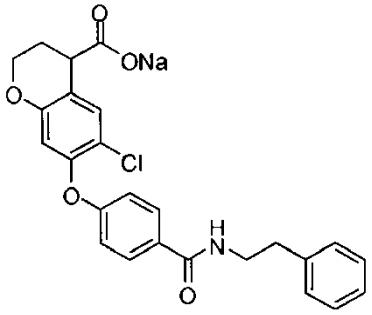
Ejemplo 11

Separación de enantiómeros de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

Separación de enantiómeros de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se disolvió ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (Ejemplo 10; 140 g) en metanol (50 mg/ml). El material se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con 30% de metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 ml y un caudal de 100 ml/min. La recolección de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el enantiómero de unión a DP2 más potente, Enantiómero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (65 g, 46% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 12

6-Cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

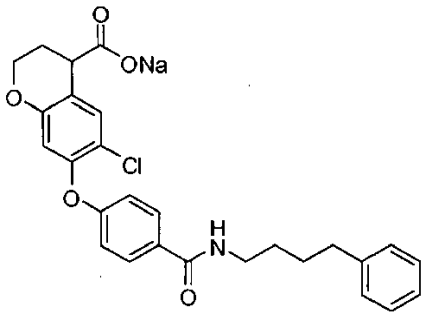


Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmoles) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (84 mg, 0,22 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente se añadió fenetilamina (28 μl, 0,22 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (105 μl, 0,60 mmoles). La disolución amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (89 mg, 93% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución agitada de 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (88 mg, 0,18 mmoles) en una mezcla de tetrahidrofurano (0,6 ml) y etanol (0,3 ml), a temperatura ambiente, se añadió hidróxido de sodio 1M (0,73 ml, 0,73 mmoles). La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y ácido clorhídrico 1M (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para producir el ácido carboxílico como un aceite incoloro (71 mg, 86% de rendimiento). Para convertir a la sal sódica, el aceite se disolvió en metanol (1 ml) y se trató con una disolución al 25% (p/v) de metóxido de sodio en metanol (0,036 ml, 0,16 mmoles). La disolución resultante se concentró, y el residuo se concentró dos veces en éter para producir 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un cristal blancuzco (70 mg, 86% de rendimiento). MS (apci) m/z = 452,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 13

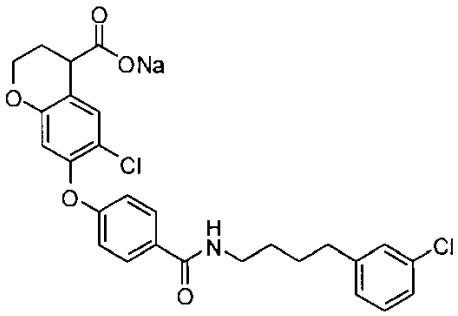
6-Cloro-7-(4-(4-fenilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-fenilbutilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 14

6-Cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il]propil)trifenilfosfonio: Una disolución de N-(3-bromopropil)ftalimida (25,0 g, 93,2 mmoles) y trifenilfosfina (24,5 g, 93,2 mmoles) en tolueno (200 ml) se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con tolueno, y se secó a vacío para producir bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio como un polvo blanco (17,9 g, 36% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolin-1,3-diona: A una suspensión agitada de bromuro de (3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propil)trifenilfosfonio (17,6 g, 33,2 mmoles) en tetrahidrofurano (170 ml) a temperatura ambiente se añadió 3-clorobenzaldehído (3,76 ml, 33,2 mmoles), y la mezcla resultante se enfrió con un baño de acetona en hielo seco hasta -75ºC. Se añadió t-butóxido de potasio sólido (3,72 g, 33,2 mmoles), y la agitación se continuó en el baño durante otros 20 minutos; la temperatura fue -80ºC. El baño de enfriamiento se retiró, y cuando la temperatura interna alcanzó -30ºC, el matraz se colocó en un baño de agua con hielo. La temperatura se ajustó eventualmente a 10ºC y se mantuvo durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contiene agua (250 ml), y se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 90/10, para producir (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolin-1,3-diona como un sólido blanco (8,46 g, 82% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina: A una suspensión agitada de (Z)-2-(4-(3-clorofenil)but-3-enil)isoindolin-1,3-diona (8,4 g, 27 mmoles) en etanol (100 ml) a temperatura ambiente se añadió monohidrato de hidrazina (65%, 2,6 ml, 54 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo, y, tras alcanzar el reflujo, se formó una disolución amarilla. Alrededor de 10 minutos después de que comenzó el reflujo, se formó un precipitado en la mezcla de reacción. Después de un total de 35 minutos a reflujo, el precipitado casi llenó el matraz, y el calor se retiró. Al alcanzar la temperatura ambiente, la mezcla de reacción formó una masa sólida. La masa se disolvió añadiendo hidróxido de sodio 2M (100 ml). La disolución resultante se concentró para eliminar la mayoría del etanol. La mezcla turbia restante se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La capa acuosa se volvió un gel, y la capa orgánica se decantó. La capa orgánica se lavó con agua (50 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina como un aceite marrón claro (4,66 g, 95%).

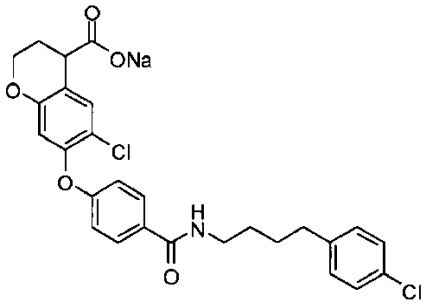
Etapa D: Preparación de 4-(3-clorofenil)butan-1-amina: A una disolución de (Z)-4-(3-clorofenil)but-3-en-1-amina (1,80 g, 9,91 mmoles) en metanol (30 ml) se añadió óxido de platino (IV) (0,18 g, 0,79 mmoles), y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se ajustó un balón de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibras de vidrio, y el filtrado se

concentró para producir 4-(3-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo claro (1,78 g, 98% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(3-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(3-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 15

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



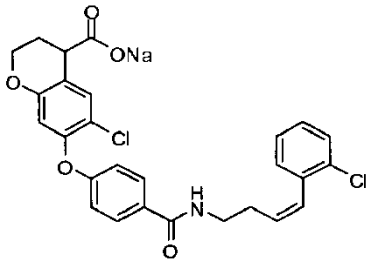
Etapa A: Preparación de 4-(4-clorofenil)butanamida: A una disolución agitada de ácido 4-(4-clorofenil)butanoico (3,97 g, 20,0 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (3,37 g, 22,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (4,21 g, 22 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, y se añadió una disolución de amoníaco en metanol (7M, 14,3 ml, 100 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 15 minutos, la mezcla de reacción se diluyó con agua (400 ml) y se extrajo con cloroformo (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El aceite residual se trituró con hexano para producir un sólido, que se recogió mediante filtración, se lavó con hexano, y se secó a vacío para producir 4-(4-clorofenil)butanamida como un polvo blancuzco (2,40 g, 61% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-(4-clorofenil)butan-1-amina: A una suspensión agitada de hidruro de litio y aluminio (1,84 g, 48,6 mmoles) en éter dietílico (50 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución de 4-(4-clorofenil)butanamida en tetrahidrofurano (25 ml), gota a gota, durante 8 minutos. La agitación se continuó a temperatura ambiente durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se paralizó cuidadosamente mediante adición lenta secuencial de agua (2 ml), hidróxido de sodio 10M (0,75 ml), y agua (7 ml). Después de agitar la mezcla durante 20 minutos, ésta se extrajo con éter dietílico (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 4-(4-clorofenil)butan-1-amina como un aceite amarillo claro (1,36 g, 61%).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo 4-(4-clorofenil)butan-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 16

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

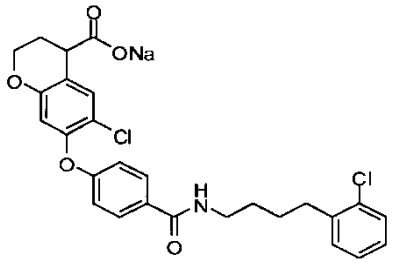


Etapa A: Preparación de (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina: Preparada según las Etapas A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2-clorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Etapa B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo (Z)-4-(2-clorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 512,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 17

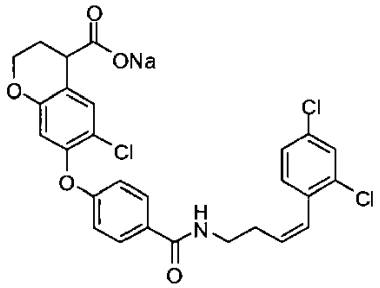
6-Cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



A una disolución de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (0,16 g, 0,31 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió óxido de platino (IV) (0,018 g, 0,079 mmoles), y a la mezcla agitada resultante a temperatura ambiente se ajustó un balón de hidrógeno. El matraz se purgó y se rellenó cinco veces con hidrógeno, y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de hidrógeno durante 30 minutos, tiempo durante el cual el catalizador se había hecho grumos. El sobrenadante metanólico se decantó del catalizador con una pipeta y se concentró, y el residuo se concentró en éter dietílico para producir 6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio como un cristal blanco (142 mg, 87% de rendimiento). MS (apci) m/z = 514,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 18

(Z)-6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

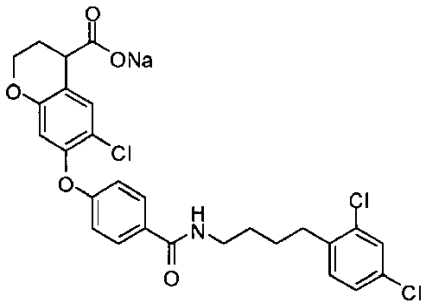


Etapa A: Preparación de (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina: Preparada según las Etapas A a C del Ejemplo 14, sustituyendo 2,4-diclorobenzaldehído por 3-clorobenzaldehído.

Etapa B: Preparación de (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo (Z)-4-(2,4-diclorofenil)but-3-en-1-amina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 545,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 19

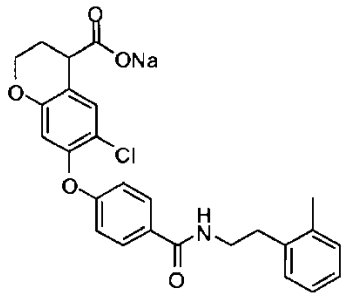
6-Cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)butilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 17, sustituyendo (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2,4-diclorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio por (Z)-6-cloro-7-(4-(4-(2-clorofenil)but-3-enilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio. MS (apci) m/z = 548,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 20

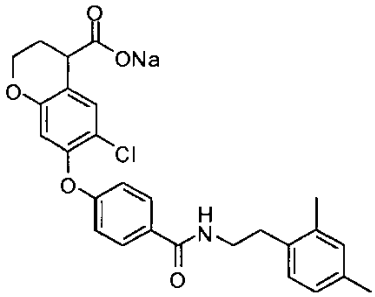
6-Cloro-7-(4-(2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2-metilfenetilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 21

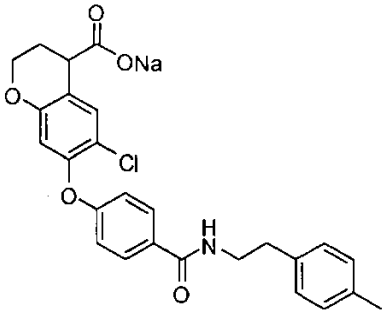
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo 2,4-dimetilfenetilamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 480,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 22

6-Cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



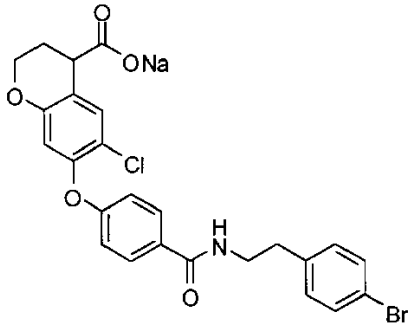
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (75 mg, 0,20 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol hidratado (34 mg, 0,22 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (47 mg, 0,24 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, y se añadió 4-metilfenetilamina (30 mg, 0,23 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, la mezcla se diluyó con agua (10 ml), y se extrajo con acetato de etilo (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 ml), después se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para producir 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro (96 mg, 96% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de la Etapa B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-z(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 494,1

(M+2H-Na).

Ejemplo 23

7-(4-(4-Bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio

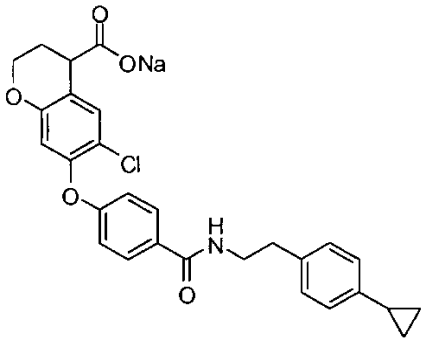


Etapa A: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado según el Ejemplo 22, etapa A, sustituyendo 4-bromofenetilamina por 4-metilfenetilamina (2,70 g, 95% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio. Preparado según el método de la Etapa B del Ejemplo 12, sustituyendo 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 530,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 24

6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

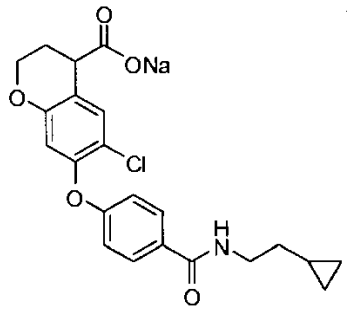


Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmoles) en tolueno (6 ml) a temperatura ambiente se añadió sucesivamente agua (0,3 ml), fosfato de potasio (0,64 g, 3,0 mmoles), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (0,17 g, 2,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,045 g, 0,20 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite ajustado a 100ºC bajo el balón de nitrógeno durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 70/30, para producir 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (0,24 g, 46% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio. Preparado según el método de la Etapa B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 25

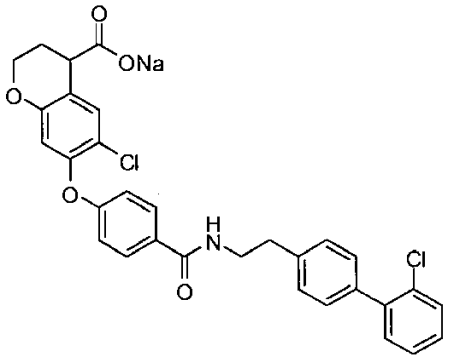
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-ciclopropiletilamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 416,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 26

6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

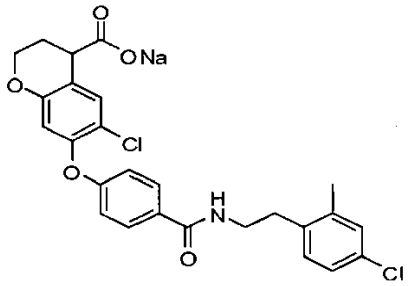


Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,56 g, 1,0 mmoles) y ácido 2-clorofenilborónico (0,17 g, 1,1 mmoles) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (4 ml) y metanol (2 ml) se añadió fluoruro de cesio (0,30 g, 2,0 mmoles), seguido de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,035 g, 0,03 mmoles). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado hasta 80ºC durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio, y después se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 80/20, para producir 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (0,35 g, 59% de rendimiento).

Etapa B. Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de la Etapa B del Ejemplo 12, sustituyendo 6-cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 562,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 27

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno: Una mezcla de 4-cloro-2-metilbenzaldehído (1,56 g, 10,1 mmoles), hidrocloruro de metilamina (0,44 g, 6,5 mmoles), y acetato de sodio (0,53 g, 6,5 mmoles) en

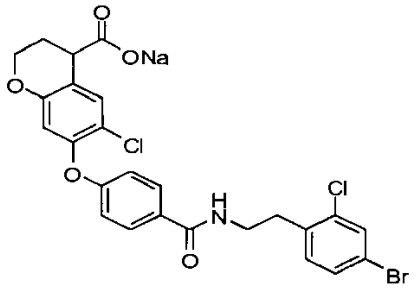
nitrometano (4 ml) se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y con diclorometano (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para producir 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno como un sólido marrón claro (1,87 g, 94% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina: Una disolución de 4-cloro-2-metil-1-(2-nitrovinil)benceno (1,83 g, 9,26 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se enfrió hasta 0ºC en un baño de hielo, y se añadió gota a gota, a lo largo de 10 minutos, una disolución 1M de hidruro de litio y aluminio en tetrahidrofurano (37 ml, 37 mmoles). La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo durante 2 horas 30 minutos, después se paralizó de la siguiente manera: se añadió agua (1,5 ml) gota a gota, y después de agitar durante 5 minutos, se añadió hidróxido de sodio 1M (1,5 ml). Después de agitar durante otros 15 minutos, se añadió agua (5 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se filtró a través de un embudo de vidrio sinterizado de porosidad media. El precipitado recogido se lavó con acetato de etilo (60 ml). El filtrado combinado y lavado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina como un aceite marrón (1,17 g, 75% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 22, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metilfenil)etanamina por 4-metilfenetilamina. MS (apci) m/z = 500,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 28

7-(4-(4-Bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno: A una disolución agitada de 4-bromo-2-clorotolueno (6,50 ml, 48,7 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,51 g, 2,1 mmoles) en tetracloruro de carbono (80 ml) se añadió N-bromosuccinimida (43,3 g, 243 mmoles), y la mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el material insoluble se eliminó mediante filtración, y se lavó dos veces con tetracloruro de carbono. El filtrado y los lavados se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos, para producir 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno como un líquido incoloro (17,7 g, 100% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-bromo-2-clorobenzaldehído: Una disolución de 4-bromo-2-cloro-1-(dibromometil)benceno (17,7 g, 48,7 mmoles) en etanol (25 ml) se agitó y se calentó a reflujo, y se añadió gota a gota, durante 20 minutos, una disolución de nitrato de plata (I) (77,4 g, 456 mmoles) en agua (55 ml). La mezcla se puso amarilla y, con la adición, se formó inmediatamente un precipitado de bromuro de plata. Tras terminar la adición, la mezcla se agitó a reflujo durante una hora adicional. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se filtró para eliminar el material insoluble. El filtrado se extrajo con cloroformo (200 ml), y el material insoluble se lavó con cloroformo (2 x 200 ml). Las tres capas de cloroformo se combinaron y se lavaron con agua (250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir 4-bromo-2-clorobenzaldehído (10,6 g, 99% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno. Preparado según el método de la Etapa A del Ejemplo 27, sustituyendo 4-bromo-2-clorobenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído.

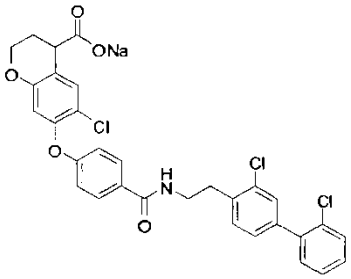
Etapa D: Preparación de 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina: A una suspensión agitada de borohidruro de litio (0,29 g, 13 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) a temperatura ambiente se añadió clorotrimetilsilano (3,4 ml, 27 mmoles), gota a gota durante 2 minutos. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se burbujeó argón gaseoso a través de la mezcla durante 2 minutos para eliminar el trimetilsilano restante que se había formado. Una disolución de 4-bromo-2-cloro-1-(2-nitrovinil)benceno (0,88 g, 3,4 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió gota a gota durante 4 minutos con agitación a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se paralizó cuidadosamente con metanol (20 ml). El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre hidróxido de potasio al 20% (40 ml) y diclorometano (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina como un aceite amarillo claro (0,75 g, 95% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1,15 g. 3,05 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,51 g, 3,4 mmoles) y 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina (0,75 g, 3,2 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) a temperatura ambiente se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (0,70 g, 3,7 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, después se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml). La adición de ácido clorhídrico 1M (20 ml) permitió la separación de las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 75/25, para producir 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blancuzco (1,10 g, 60% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado según la Etapa B del Ejemplo 12, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 6-cloro-7-(4-(fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 29

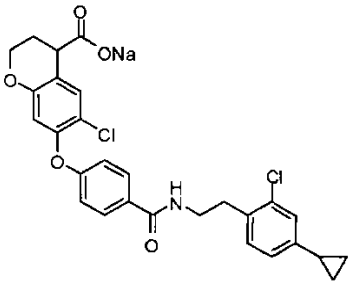
6-Cloro-7-(4-(2-(2',3-diclorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 596,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 30

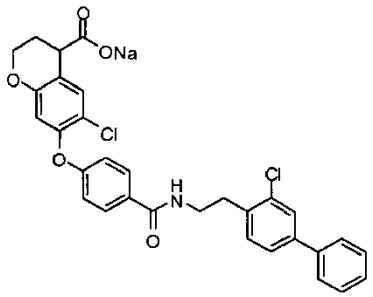
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 526,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 31

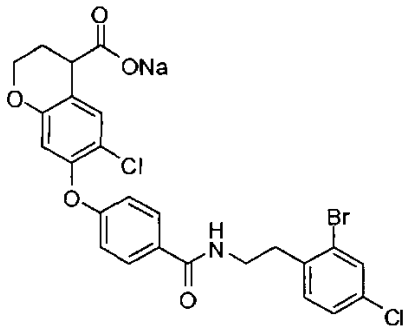
6-Cloro-7-(4-(2-(3-clorobifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo, y sustituyendo ácido fenilborónico por ácido 2-clorofenilborónico. MS (apci) m/z = 562,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 32

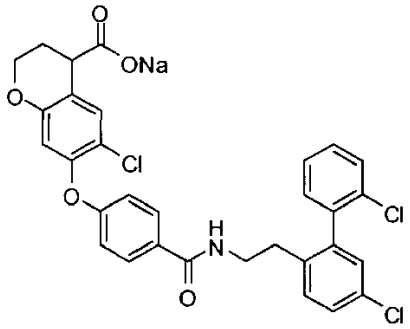
7-(4-(2-Bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 28, sustituyendo 2-bromo-4-clorotolueno por 4-bromo-2-clorotolueno. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 33

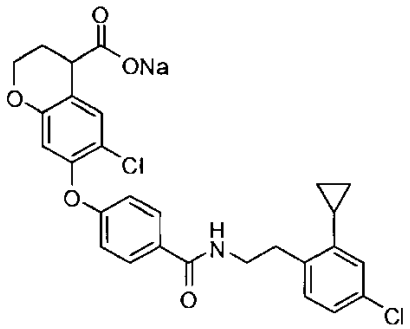
6-Cloro-7-(4-(2-(2',5-diclorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 26, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 596,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 34

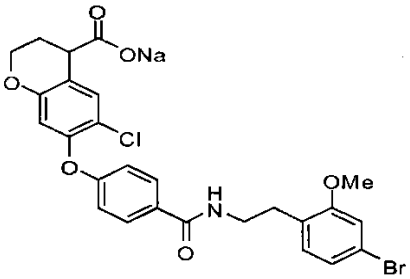
6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 525,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 35

7-(4-(4-Bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio

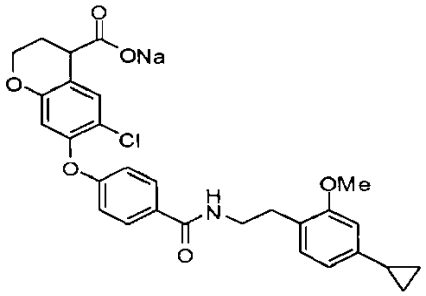


Etapa A: Preparación de 4-bromo-2-metoxibenzaldehído: A una disolución agitada de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (96%, 3,38 g, 16,0 mmoles) en metanol (35 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución al 25% en peso de metóxido de sodio en metanol (4,02 ml, 17,6 mmoles), y la disolución resultante se agitó y se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró, y el residuo se repartió entre diclorometano (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 95/5, para producir 4-bromo-2-metoxibenzaldehído como un sólido blanco (2,13 g, 62% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de las Etapas C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 4-bromo-2-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 559,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 36

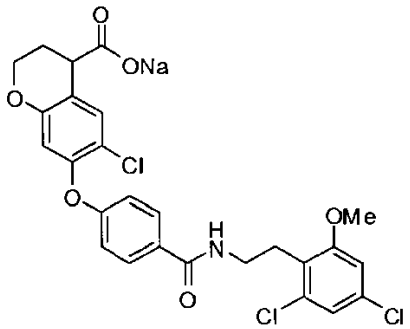
6-Cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 24, sustituyendo 7-(4-(4-bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo por 7-(4-(4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 37

6-Cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

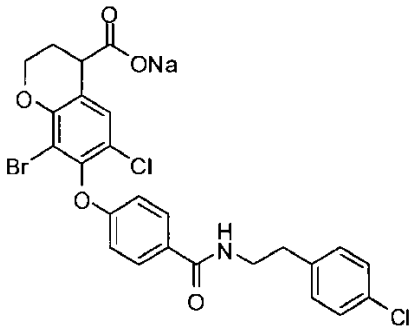


Etapa A: Preparación de 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído: A una disolución agitada de 2,4-dicloro-6-hidroxibenzaldehído (1,85 g, 9,69 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (20 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio sólido (1,47 g, 10,7 mmoles), y la mezcla amarilla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió yodometano (2,42 ml, 38,7 mmoles), y la mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado hasta 50ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (200 ml). Después de agitar durante 10 minutos, el precipitado que se formó se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío para producir 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído como un polvo blancuzco (1,93 g, 97% de rendimiento).

Etapa B. Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de las Etapas C a F del Ejemplo 28, sustituyendo 2,4-dicloro-6-metoxibenzaldehído por 4-cloro-2-metilbenzaldehído. MS (apci) m/z = 549,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 38

8-Bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (5,14 g, 20,0 mmoles) en ácido acético glacial (50 ml) a temperatura ambiente se añadió bromo (1,2 ml, 24 mmoles), en seis porciones iguales, esperando 30-60 segundos entre cada adición para que se descargase el color del bromo. Tras terminar la adición, la disolución se concentró, y el residuo se concentró en tolueno, y después se repartió entre acetato de etilo (200 ml) y bisulfito de sodio al 5% (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, y después se agitó con carbón activado (2 g) a temperatura ambiente durante 20 minutos. El carbón se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibras de vidrio, y el filtrado se concentró para producir 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo como un aceite marrón claro (6,05 g, 90% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,9 mmoles) y 4-fluoro-3-nitrobenzoato de *terc*-butilo (3,16 g, 13,1 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (66 ml) a temperatura ambiente se añadió carbonato de potasio sólido (2,64 g, 19,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 90ºC durante 30 minutos. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en un embudo de separación que contiene agua (600 ml). Se añadió cloroformo (300 ml), seguido de ácido clorhídrico 1M (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 90/10 para producir 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un cristal amarillo claro (4,33 g, 65% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (2,00 g, 3,59 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) a temperatura ambiente se añadió cinc en polvo (4,70 g, 71,8 mmoles),

seguido de una disolución saturada de cloruro de amonio (7,5 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un filtro de microfibras de vidrio para eliminar los sólidos de cinc insolubles, y los sólidos se lavaron dos veces con tetrahidrofurano. El filtrado combinado y los lavados se concentraron para eliminar la mayoría del tetrahidrofurano, y el residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un cristal marrón claro (1,61 g, 85% de rendimiento).

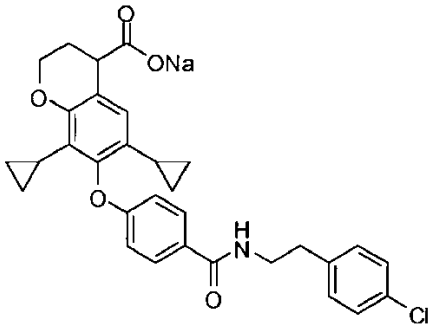
Etapa D: Preparación de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se calentó *N,N*-dimetilformamida (20 ml) en un baño de aceite ajustado a 70ºC. Se añadió nitrito de isobutilo (0,90 ml, 7,6 mmoles), y a la disolución agitada resultante a 68ºC se añadió una disolución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-8-bromo-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,6 g, 6,0 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (6 ml), gota a gota durante 5 minutos. La disolución resultante se agitó a 70ºC durante 30 minutos. La disolución roja resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se repartió entre agua (600 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M (10 ml) y con salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 95/5 hasta 85/15, para producir 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite naranja (0,27 g, 17% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: A una disolución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,26 g, 0,51 mmoles) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La disolución se concentró, y el sólido vítreo residual se volvió a disolver en acetato de etilo (2 ml). Se añadieron hexanos (10 ml), y después de mezclar durante unos pocos minutos, el producto solidificó. La mezcla se concentró para producir ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico como un polvo marrón claro (0,23 g, 99% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de 8-bromo-6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 12, sustituyendo ácido 4-(8-bromo-6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico, y sustituyendo 2-(4-clorofenil)etanamina por fenetilamina. MS (apci) m/z = 564,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 39

7-(4-(4-Clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio

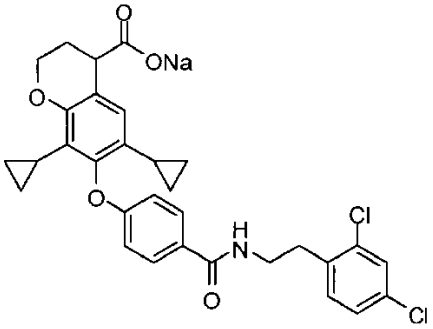


Etapa A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (Ejemplo 38, Etapa B; 0,56 g, 1,0 mmoles) en xilenos (6 ml) se añadió sucesivamente agua (0,3 ml), fosfato de potasio (1,27 g, 6,0 mmoles), triciclohexilfosfina (0,11 g, 0,40 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (0,34 g, 4,0 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,045 g, 0,20 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite ajustado a 140ºC bajo el balón de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y con agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 90/10, para producir 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un cristal amarillo claro (0,24 g, 46%).

Etapa B: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de las Etapas C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 532,2 (M+2H-Na).

Ejemplo 40

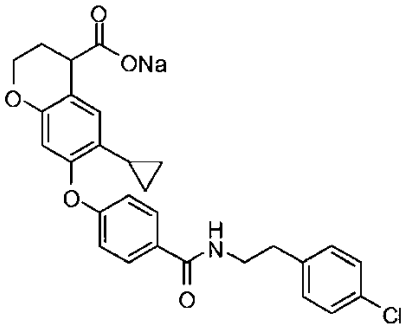
6,8-Diciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 39, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 566,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 41

7-(4-(4-Clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio



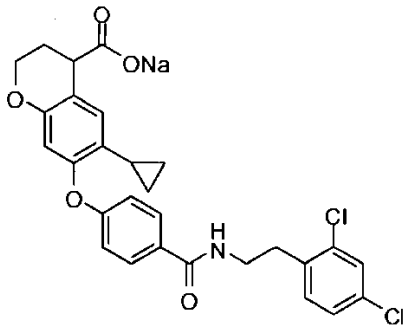
Etapa A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Preparado según el método de la Etapa B del Ejemplo 38, sustituyendo 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo.

Etapa B: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (1,38 g, 2,89 mmoles) en tolueno (15 ml) se añadió sucesivamente agua (0,75 ml), fosfato de potasio (3,06 g, 14,4 mmoles), triciclohexilfosfina (0,32 g, 1,16 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (0,74 g, 8,7 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,13 g, 0,58 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite ajustado a 110ºC bajo el balón de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y con agua (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 95/5, para producir 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,39 g, 28%).

Etapa C: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método de las Etapas C a F del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo. MS (apci) m/z = 492,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 42

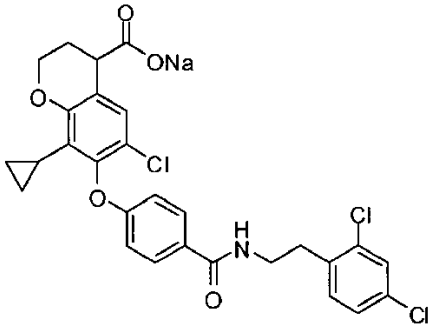
6-Ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 41, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 526,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 43

6-Cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



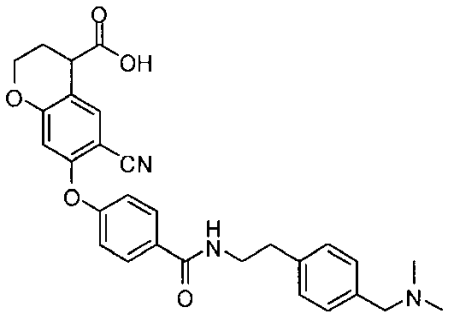
Etapa A: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,59 g, 1,05 mmoles) en tolueno (6 ml) se añadió sucesivamente agua (0,3 ml), fosfato de potasio (0,67 g, 3,2 mmoles), triciclohexilfosfina (0,12 g, 0,42 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (0,18 g, 2,1 mmoles). La mezcla resultante se agitó y se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (0,047 g, 0,21 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite ajustado a 100ºC bajo el balón de nitrógeno durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y con agua (15 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 85/15, para producir 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo como un aceite amarillo (0,28 g, 51%).

Etapa B: Preparación de ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico: Preparado según las Etapas C a E del Ejemplo 38, sustituyendo 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-cloro-8-ciclopropilcroman-4-carboxilato de etilo por 8-bromo-7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-8-ciclopropil-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según las Etapas E y F del Ejemplo 28, sustituyendo ácido 4-(6-cloro-8-ciclopropil-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico, y sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-bromo-2-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 560,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 44

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



Etapa A: Preparación de ácido 4-(2-(terc-butoxicarbonilamino)etil)benzoico: A una disolución de hidrocloruro del ácido 4-(2-aminoetil)benzoico (10,0 g, 49,6 mmoles) en una mezcla de *terc*-butanol (licuado, 7% de agua, 150 ml) e hidróxido de sodio 1M (150 ml) a temperatura ambiente se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (13,0 g, 59,5 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contiene agua (250 ml), y se lavó con hexanos (2 x 250 ml). La capa acuosa se acidificó hasta pH<2 con ácido clorhídrico concentrado. El precipitado que se formó se dejó agitar durante varios minutos, se recogió mediante filtración, se lavó con una pequeña cantidad de agua, y se secó a vacío para producir ácido 4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico como un polvo blanco (12,5 g, 95% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo: Una disolución 1M de complejo de borano-tetrahidrofurano en tetrahidrofurano (100 ml, 100 mmoles) se añadió directamente a ácido (4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)benzoico sólido (12,4 g, 46,7 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se paralizó cuidadosamente con agua (250 ml), y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (200 ml) y con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo pálido (10,0 g, 85% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de metanosulfonato de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)bencilo: Una disolución de 4-(hidroximetil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo (2,51 g, 9,99 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (1,9 ml, 11 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se agitó y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,85 ml, 11 mmoles) en varias porciones, y la agitación se continuó en el baño durante 50 minutos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación que contiene acetato de etilo (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, para producir metanosulfonato de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)bencilo como un sólido blanco blando. (3,29 g, 100% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo: A una suspensión agitada de metanosulfonato de 4-(2-(*terc*-butoxicarbonilamino)etil)bencilo (0,33 g, 1,0 mmoles) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 ml, 1,1 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió una disolución 2M de dimetilamina en tetrahidrofurano (5,0 ml, 10 mmoles). La mezcla resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 60ºC durante 6 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (20 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/(metanol/hidróxido de amonio concentrado 90/10) 99/1 hasta 98/2, para producir 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (0,15 g, 54% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de dihidrocloruro de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina: A una disolución agitada de 4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamato de *terc*-butilo (0,14 g, 0,50 mmoles) en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (4 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se concentró para producir dihidrocloruro de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina como un sólido blanco (0,12 g, 98% de rendimiento).

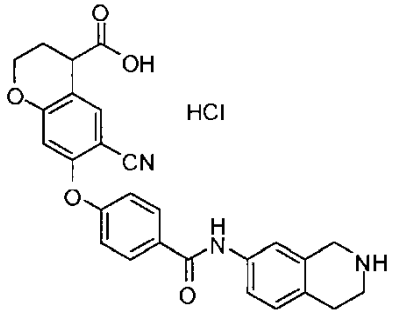
Etapa F: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una suspensión agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,10 g, 0,28 mmoles), dihidrocloruro de 2-(4-((dimetilamino)metil)fenil)etanamina (0,056 g, 0,31 mmoles), y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (0,13 g, 0,34 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (1,4 ml) a temperatura ambiente se añadió *N,N*-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,4 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos, y después se repartió entre agua (15 ml) y acetato de etilo (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo/(metanol/hidróxido de amonio concentrado 90/10) 90/10, para producir 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo como una película incolora (0,083 g, 57% de rendimiento).

Etapa G: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo

(83 mg, 0,16 mmoles) en metanol (1 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución 2M de hidróxido de sodio (0,40 ml, 0,80 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la disolución se concentró, y el sólido residual se volvió a disolver en agua (5 ml). El pH se ajustó hasta 4,5 para precipitar el producto, y se añadió cloroformo (5 ml). Después de agitar la mezcla de múltiples fases durante unos pocos minutos, el producto se separó como un aceite espeso en el lado del matraz. La mezcla de cloroformo/agua se decantó, y el residuo se secó a vacío para producir ácido 6-ciano-7-(4-(4-((dimetilamino)metil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un cristal amarillo claro (23 mg, 28% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,1 (M+H).

Ejemplo 45

Hidrocloruro del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Etapa A: Preparación de hidrocloruro de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina: Se enfrió ácido sulfúrico concentrado (70 ml) en un baño de hielo-sal hasta 0ºC. Se añadió 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (96%, 19,6 g, 141 mmoles) gota a gota en porciones durante 35 minutos, manteniéndose la temperatura prácticamente por debajo de 20ºC, pero con breves excursiones ocasionales tan altas como 40ºC. La mezcla resultante se enfrió nuevamente en un baño de hielo-sal hasta 0ºC, y se añadió nitrato de potasio sólido (15,7 g, 155 mmoles) en porciones durante 60 minutos, manteniendo la temperatura prácticamente por debajo de 5ºC con breves excursiones ocasionales tan altas como 7ºC. Tras terminar la adición, el baño se retiró, y la mezcla resultante se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se añadió cuidadosamente en pequeñas porciones durante 2 horas a hidróxido de amonio concentrado (200 ml), enfriado inicialmente en un baño de hielo-sal hasta -2ºC. La mezcla resultante se diluyó con cloroformo (400 ml), y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió más hidróxido de amonio concentrado para llevar el pH hasta alrededor de 11. La mezcla se transfirió a un embudo de separación, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar alrededor de 25 g de aceite rojo oscuro. Este aceite se volvió a disolver en etanol (100 ml), y a la disolución agitada resultante se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). La mezcla inmediatamente formó un sólido duro. Se añadieron más etanol (100 ml) y ácido clorhídrico concentrado (10 ml), y después de agitar durante unos pocos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol, y se secó al aire. El precipitado se calentó hasta ebullición con metanol (200 ml), y la mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se dejó reposar toda la noche. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con metanol, y se secó a vacío para producir hidrocloruro de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como un sólido blancuzco (7,05 g, 23% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: A una suspensión agitada de hidrocloruro de 7-nitro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (7,00 g, 32,6 mmoles) en diclorometano (150 ml) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (9,55 ml, 68,5 mmoles). A la disolución resultante se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (7,83 g, 35,9 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y ácido cítrico 1M (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite marrón (9,43 g, 104% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: Una disolución de 7-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (9,4 g, 34 mmoles) en etanol (150 ml) se trató con paladio al 10% sobre carbón (0,5 g), y la mezcla resultante se hidrogenó en un agitador Parr a una presión inicial de 40 psi durante 30 minutos. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un filtro de microfibras de vidrio, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 75/25 hasta 70/30, para producir 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (6,6 g, 79% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 7-(4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (86 mg, 0,24 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución 0,6M de 7-aza-1-hidroxibenzotriazol en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml, 0,30 mmoles), seguido de hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (51 mg, 0,27 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una disolución de 7-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

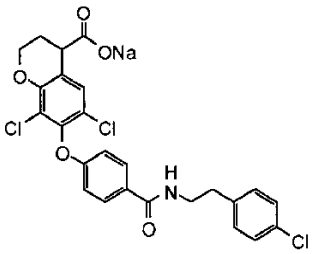
(66 mg, 0,27 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (0,5 ml). La disolución resultante se agitó en un baño de aceite ajustado a 50ºC durante 21 horas. La disolución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con agua (15 ml). Después de agitar durante unos pocos minutos, el precipitado resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua, y se secó a vacío. Este sólido bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetato de etilo 50/50, para producir 7-(4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite naranja (84 mg, 59% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de ácido 7-(4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 7-(4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzamido)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (84 mg, 0,14 mmoles) en una mezcla de metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml) se añadió hidróxido de sodio 2M (0,36 ml, 0,72 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró. El residuo se repartió entre acetato de etilo (10 ml) y ácido clorhídrico 1M (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir ácido 7-(4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico como un aceite naranja (40 mg, 49% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de hidrocloruro del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de ácido 7-(4-(2-(*terc*-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (40 mg, 0,070 mmoles) en dioxano (1 ml) a temperatura ambiente se añadió una disolución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (2 ml). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. Se separó algo de material oscuro de la mezcla de reacción turbia, y el sobrenadante se concentró para producir hidrocloruro del ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido bronceado claro (30 mg, 84% de rendimiento). MS (apci) m/z = 470,2 (M-Cl).

Ejemplo 46

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



Etapa A: Preparación de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo: A una mezcla de 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (Preparación 1) (50 g, 194,79 mmoles), diisobutilamina (2,72 ml, 15,58 mmoles), y tolueno (500 ml) se añadió SO_2Cl_2 (16,43 ml, 204,53 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó hasta 70ºC durante 1 hora. La mezcla se lavó con agua y disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (3 X 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite. El aceite bruto (~60 g) se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 48,5 g del compuesto del título como un sólido (86%).

Etapa B: Preparación de 4-fluoro-3-nitrobenzoato de *terc*-butilo: A una vasija de alta presión de 2 l se añadieron ácido 4-fluoro-3-nitrobenzoico (25 g, 135 mmoles), di-t-butilacetal de dimetilformamida (162 ml, 675 mmoles), y tolueno (200 ml). La vasija se cerró herméticamente y se calentó hasta 100ºC durante 20 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a 100 ml de EtOAc y 100 ml de HCl 1N, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con HCl 1N, con agua, y con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de un filtro de fritado medio, y se concentró. El bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 5,1 g del compuesto del título que se obtuvieron como un sólido amarillo claro (16%).

Etapa C: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 6,8-dicloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (35 g, 120,22 mmoles), 4-fluoro-3-nitrobenzoato de terc-butilo (31,1 g, 128,93 mmoles), K_2CO_3 (24,923 g, 180,33 mmoles), y 1-metil-2-pirrolidinona (500 ml) se purgó con argón (se burbujeó a su través) durante 15 minutos. La mezcla se calentó hasta 80ºC durante 4 horas bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se vertió en 3 litros de agua. El pH se ajustó hasta pH 2 mediante adición de HCl concentrado (4 X 10 ml). A medida que se añadió HCl precipitó un sólido, y se observó desprendimiento de gas. La mezcla bruta se filtró, y el sólido se disolvió en EtOAc (1 litro). La disolución de EtOAc se lavó con disolución 2N de HCl (200 ml), con agua (2 X 200 ml), y con salmuera (200 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 64,1 g del compuesto del título como un sólido oscuro (104%).

Etapa D: Preparación de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)-2-nitrofenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo (61,593 g, 120,22 mmoles), THF (500 ml), y disolución saturada de NH4Cl (500 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. Se añadió Zn en polvo (78,612 g, 1202,2 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo una atmósfera de argón. La reacción fue ligeramente exotérmica. La mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml) y se filtró. El sólido filtrado se aclaró con EtOAc (250 ml). El filtrado se transfirió a un embudo de separación de 3 l. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con salmuera (250 ml). La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró. El residuo bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 45,6 g del compuesto del título como un aceite (79%).

Etapa E: Preparación de 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo: A un matraz de fondo de redondo, de cuatro bocas, de 2 l, equipado con un termopar, un condensador, y un embudo de adición se añadieron DMF (200 ml) y nitrito de isobutilo (30,8 ml, 260 mmoles). La mezcla se calentó hasta 70ºC. A la mezcla precalentada se añadió una disolución de 7-(2-amino-4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo (50,2 g, 104 mmoles) en DMF (200 ml) durante un período de 15 minutos. La reacción fue ligeramente exotérmica, y se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó a 70ºC durante 1,5 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contiene 2 litros de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (500 ml, 2 X 250 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (500 ml, 2 X 250 ml) y con salmuera (250 ml), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 45,1 g del compuesto del título como un aceite muy viscoso (93%).

Etapa F: Preparación de ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico:

Se disolvió 7-(4-(terc-butoxicarbonil)fenoxi)-6,8-diclorocroman-4-carboxilato de etilo (45,1 g, 96,5 mmoles) en diclorometano (500 ml). Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (100 ml) a la disolución. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se concentró, y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml). La disolución de EtOAc se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 X 100 ml) y con salmuera (250 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 40,3 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (102%).

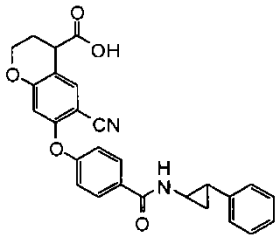
Etapa G: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-(6,8-dicloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (22,96 g, 55,832 mmoles) en diclorometano (200 ml) y DMF (0,2 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (8,6 ml, 98,585 mmoles) lentamente durante un período de 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla bruta se concentró a presión reducida. Se añadió diclorometano seco (200 ml), y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadieron secuencialmente 2-(4-clorofenil)etilamina (8,5413 ml, 61,415 mmoles) y diisopropiletilamina (11,701 ml, 66,999 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó en un baño de hielo durante 10 minutos y se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla bruta se lavó con HCl 1N (100 ml), con agua (2 X 50 ml), y con salmuera (50 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró a través de papel GF, y se concentró para proporcionar 30,1 g de un sólido marrón claro después de secar a alto vacío durante 2 horas. El sólido bruto se recristalizó en EtOAc-hexanos caliente para proporcionar 26,8 g del compuesto del título como un sólido marrón claro (87%).

Etapa H: Preparación de ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se disolvió 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (26,8 g, 48,83 mmoles) en 200 de EtOH puro (50 ml) - THF (170 ml). Se añadió una disolución 6N de NaOH (12,21 ml, 73,25 mmoles) a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se transfirió a un embudo de separación. Se añadió disolución 1N de HCl (97,66 ml, 97,66 mmoles) al embudo de separación, y se añadió EtOAc (100 ml). La mezcla se agitó y se dejó reposar parar separar las capas. Las capas se separaron, y la capa orgánica se lavó con agua y con salmuera (100 ml), se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró para proporcionar 28 g de sólido marrón espumoso después de secar a alto vacío. El sólido bruto se recristalizó en THF - hexanos para proporcionar 22,8 g del compuesto del título como un sólido blanco (89%).

Etapa I: Preparación de 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se disolvió ácido 6,8-dicloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (22,78 g, 43,26 mmoles) en THF (100 ml) y se añadió una disolución 0,5M de NaOMe en MeOH (86,52 ml, 43,26 mmoles) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora y se concentró. Se obtuvo un sólido marrón claro muy espeso. El sólido bruto se trató con EtOH - hexanos y se filtró para proporcionar 23,4 g del compuesto del título como un sólido blanco (99%). MS (apci) m/z = 520,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 47

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

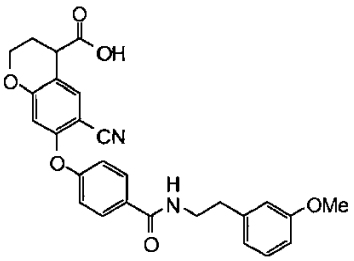


Etapa A: Preparación de 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (21,8 mg, 0,0617 mmoles) en diclorometano (1 ml) con una gota de DMF se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (0,0370 ml, 0,0740 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añadieron secuencialmente trietilamina (0,0430 ml, 0,3085 mmoles) y hemisulfato de 2-fenilciclopropanamina (28,11 mg, 0,1542 mmoles) a la mezcla. La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano) para proporcionar 25,9 mg del compuesto del título como una película delgada (90%).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-((2-fenilciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (25,9 mg, 0,0553 mmoles) en THF (1,5 ml), y se añadió una disolución 1M de LiOH monohidrato en agua (0,111 ml, 0,111 mmoles). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadieron a la mezcla unas pocas gotas de ácido trifluoroacético, y la mezcla se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 7,7 mg del compuesto del título como una película delgada (30%). MS (apci) m/z = 453,0 (M-H).

Ejemplo 48

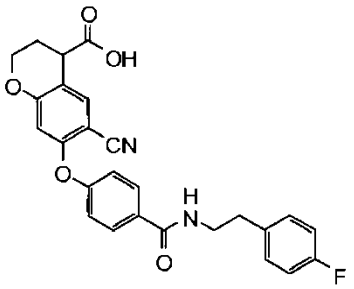
Ácido 7-(4-((3-metoxifenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 47, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 2-fenilciclopropanamina en la etapa A, para proporcionar 9,3 mg del compuesto del título (72%). MS (apci) m/z - 470,9 (M-H).

Ejemplo 49

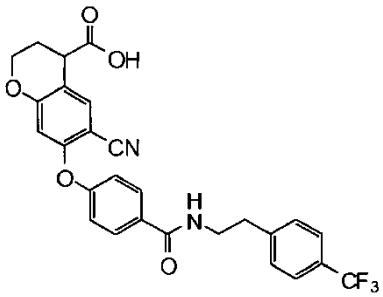
Ácido 7-(4-((4-fluorofenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 47, sustituyendo 4-fluorofenetilamina por 2-fenilciclopropianamina en la Etapa A, para proporcionar 8,7 mg del compuesto del título (70%). MS (apci) m/z = 458,7 (M-H).

Ejemplo 50

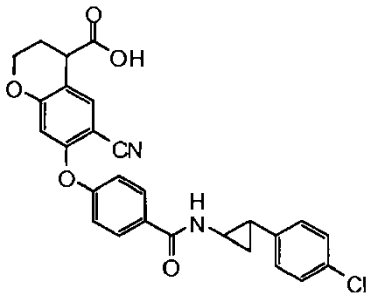
Ácido 7-(4-((4-(trifluorometil)fenetil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 47, sustituyendo 4-trifluorometilfenetilamina por 2-fenilciclopropianamina en la Etapa A, para proporcionar 5,0 mg del compuesto del título (47%).

Ejemplo 51

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



Etapa A: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxilato de etilo: A una mezcla de 4-cloroestireno (1,20 ml, 10,0 mmoles), $Rh_2(OAc)_4$ (0,221 g, 0,500 mmoles), y tolueno (20 ml) se añadió diazoacetato de etilo (1,09 ml, 10,50 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se calentó hasta 80ºC durante 1 hora. La mezcla se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,216 g del compuesto del título como un aceite (9%).

Etapa B: Preparación de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico: Se colocó 2-(4-clorofenil)-ciclopropanocarboxilato de etilo (0,210 g, 0,935 mmoles) en un matraz de 50 ml y se disolvió en EtOH (5 ml). Se añadió NaOMe en MeOH (25%, 0,808 g, 3,74 mmoles) a la mezcla. La mezcla se calentó durante 17 horas a reflujo y después se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (10 ml), y se añadió disolución 1M de LiOH-H_2O (3,74 ml, 3,74 mmoles). El metanol se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml) y se lavó con EtOAc (10 ml). La capa acuosa se acidificó mediante HCl 1N (10 ml) hasta pH 1, y precipitó un sólido de la disolución. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml), y los extractos combinados se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y se concentraron para proporcionar 181 mg del compuesto del título como un sólido (98%). El sólido bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de *terc*-butilo: Una mezcla de ácido 2-(4-clorofenil)ciclopropanocarboxílico (100 mg, 0,509 mmoles), difenilfosforil azida (0,1209 ml, 0,559 mmoles), trietilamina (0,106 ml, 0,763 mmoles), y t-BuOH (2 ml) se calentó a 90ºC en atmósfera de nitrógeno durante 17 horas. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (20 ml), y se lavó con disolución saturada de K_2CO_3 (10 ml). La capa de EtOAc se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío durante 17 horas para proporcionar 300 mg de un sólido marrón claro. El sólido bruto se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 64,7 mg del compuesto del título como un sólido (47,5%).

Etapa D: Preparación de hidrocloruro de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina: Se disolvió 2-(4-clorofenil)ciclopropilcarbamato de terc-butilo (51,9 mg, 0,1938 mmoles) en diclorometano (1 ml), y se añadió una disolución 4M de HCl en dioxano (0,4846 ml, 1,938 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, durante cuyo tiempo un sólido blanco precipitó de la disolución. La mezcla bruta se concentró y se persiguió con EtOAc (2 X 10 ml). El sólido fino residual se secó a alto vacío para proporcionar 39,2 mg del compuesto del título como un sólido (99%).

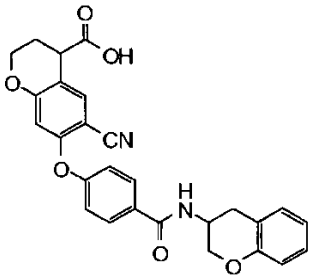
Etapa E: Preparación de 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,041 g, 0,116 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0245 g, 0,128 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0195 g, 0,128 mmoles), y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se añadió una mezcla de hidrocloruro de 2-(4-clorofenil)ciclopropanamina (0,0261 g,

0,128 mmoles) y trietilamina (0,0809 ml, 0,580 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a la mezcla ácida activada. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla bruta se purificó directamente sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 50,7 mg del compuesto del título como una película delgada (87%).

Etapa F: Preparación de ácido 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-((2-(4-clorofenil)ciclopropil)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (50,7 mg, 0,101 mmoles) en THF (3 ml). Se añadió una disolución 1M de LiOH-H_2O (0,202 ml, 0,202 mmoles), y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. Se añadió HCl (4M en dioxano) (0,0756 ml, 0,302 mmoles) a la mezcla. La disolución se agitó 30 minutos adicionales y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 47 mg del compuesto del título como un sólido (95%). MS (apci) m/z = 486,7 (M-H).

Ejemplo 52

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

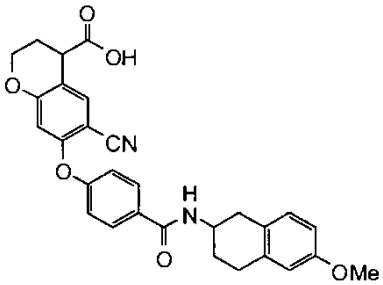


Etapa A: Preparación de 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0308 g, 0,0871 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,01838 g, 0,0958 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0146 g, 0,095 mmoles), y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una mezcla de hidrocloruro de croman-3-amina (0,01780 g, 0,09589 mmoles), trietilamina (0,06075 ml, 0,435 mmoles), y 1,2-dicloroetano (1 ml) al ácido activado, y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano) para proporcionar 27,6 mg del compuesto del título como una película espumosa (65%)

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-(croman-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (27,6 mg, 0,0570 mmoles) en THF (3 ml), y se añadió una disolución 1M de LiOH-H_2O (114 μl, 0,114 mmoles). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 4M dioxano (42,7 μl, 0,171 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 21,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (79%). MS (apci) m/z = 471,0 (M+H).

Ejemplo 53

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



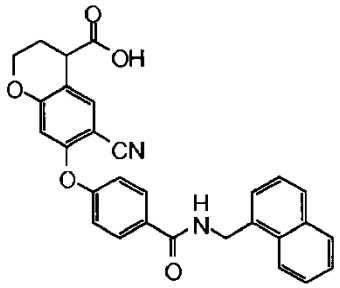
Etapa A: Preparación de 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (0,0297 g, 0,0841 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (0,0177 g, 0,0925 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (0,0142 g, 0,0925 mmoles), y 1,2-dicloroetano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una mezcla de hidrocloruro de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (0,0197 g, 0,0924 mmoles), trietilamina (0,0585 ml, 0,4203 mmoles)), y 1,2-dicloroetano (1 ml) al ácido activado, y la mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó

sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano) para proporcionar 29,5 mg del compuesto del título como una película espumosa (69%)

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-((6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-ciano-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato (29,5 mg, 0,0576 mmoles) en THF (3 ml), y se añadió disolución 1M de LiOH-H_2O (115 μl, 0,115 mmoles). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 4M dioxano (43,2 μl, 0,173 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 28,9 mg del compuesto del título como una película delgada (100%). MS (apci) m/z = 499,1 (M+H).

Ejemplo 54

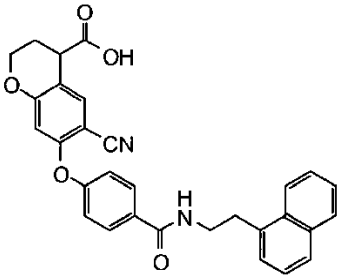
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-1-ilmetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 53, sustituyendo naftalen-1-ilmetanamina por hidrocloruro de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaten-2-amina en la Etapa A, para proporcionar 22,9 mg del compuesto del título como una película delgada (92%). MS (apci) m/z = 476,8 (M-H).

Ejemplo 55

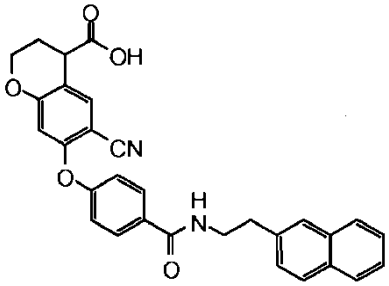
Ácido 6-ciano-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-1-il)etanamina por hidrocloruro de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en la Etapa A, para proporcionar 24,1 mg del compuesto del título como una película delgada (86%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 56

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

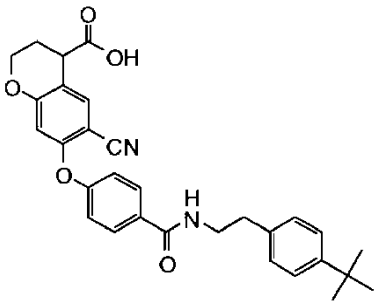


Preparado según el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por hidrocloruro de croman-6-metoxi-

1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en la Etapa A, para proporcionar 8,4 mg del compuesto del título como una película delgada (49%). MS (apci) m/z = 490,9 (M-H).

Ejemplo 57

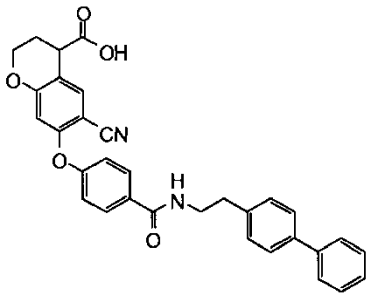
Ácido 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(4-terc-butilfenil)etanamina por hidrocloruro de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en la Etapa A, para proporcionar 18 mg del compuesto del título como una película delgada (77%). MS (apci) m/z = 499,1 (M-H).

Ejemplo 58

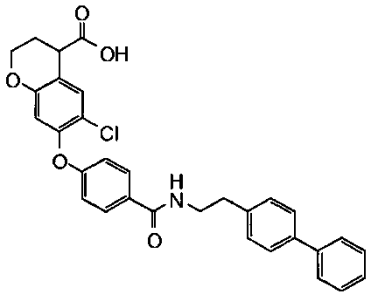
Ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 53, sustituyendo 2-(bifenil-4-il)etanamina por hidrocloruro de croman-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina en la Etapa A, para proporcionar 32,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 59

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



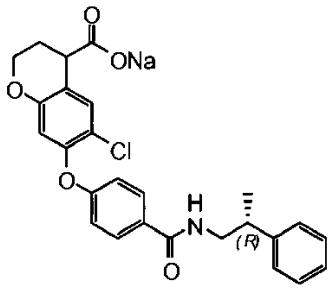
Etapa A: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmoles) en diclorometano (1 ml) y una gota de DMF se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (72,985 μl, 0,145 mmoles) a temperatura ambiente. Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 2-(bifenil-4-il)etanamina (27,488 mg, 0,139 mmoles) y trietilamina (36,992 μl, 0,265 mmoles), y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano) para proporcionar 62,5 mg del compuesto del título como un sólido (85%).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de etilo (62,5 mg, 0,1124 mmoles) en THF (1 ml), y se añadió una disolución 1M de LiOH-H_2O (224,8 μl, 0,2248 mmoles). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con disolución 1M de HCl (400 μl, 0,400 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 48,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%).

Etapa C: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Se disolvió ácido 7-(4-(2-(bifenil-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (42 mg, 0,07955 mmoles) en MeOH-THF (1 ml-1 ml). Se añadió una disolución 0,5 M de NaOMe en MeOH (159,1 μl, 0,0795 mmoles), y la mezcla se agitó durante pocos minutos. La mezcla bruta se concentró y se persiguió con EtOAc y diclorometano, para proporcionar 44,6 mg del compuesto del título como un sólido blanco (102%). MS (apci) m/z = 528,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 60

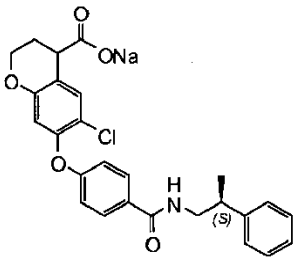
6-Cloro-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 78,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (99%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1 H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 61

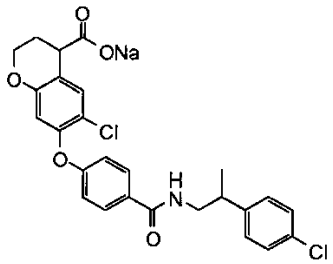
6-Cloro-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo (S)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 79,7 mg del compuesto del título como un sólido blanco (97%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 8,42 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,79 - 7,76 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,32 - 7,23 (m, 4H), 7,21 - 7,17 (m, 1H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 3,44 - 3,33 (m, 2H), 3,20 - 3,16 (m, 1H), 3,08 - 3,03 (m, 1H), 2,23 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 62

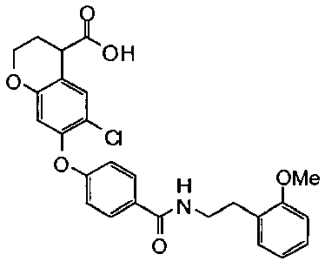
6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo sal de HCl de p-cloro-β-metil-fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 92,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-D_6) δ 8,41 (t, J = 5,9Hz, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,36 - 7,33 (m, 2H), 7,29 - 7,25 (m, 2H), 6,92 - 6,88 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,42 - 3,33 (m, 2H), 3 ,21 - 3,16 (m, 1 H), 3,09 - 3,03 (m, 1H), 2,22 - 2,15 (m, 1H), 1,79 - 1,70 (m, 1 H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 63

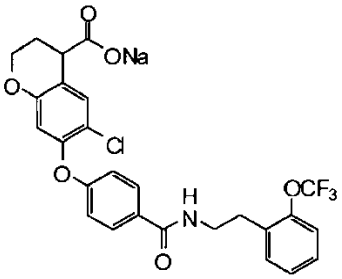
6-Cloro-7-(4-(2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo 2-metoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 38,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (107%). MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 64

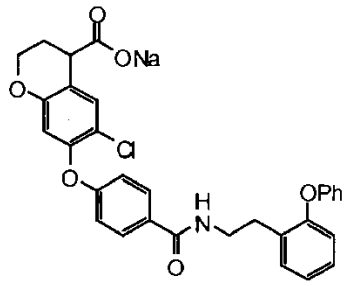
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo 2-(trifluorometoxi)fenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 46 mg del compuesto del título como un sólido blanco (101%). MS (apci) m/z = 536,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 65

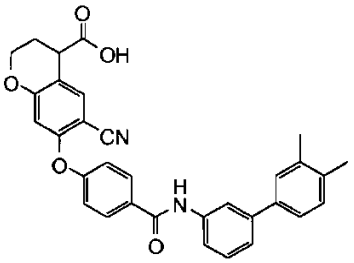
6-Cloro-7-(4-(2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 59, sustituyendo 2-fenoxifenetilamina por 2-(bifenil-4-il)etanamina en la etapa A, para proporcionar 48,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (111%). MS (apci) m/z = 544,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 66

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

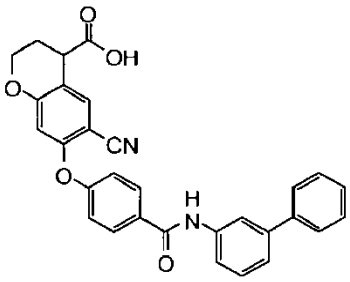


Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Una mezcla de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,1415 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-(dimetilamino)propil)-3-etil-carbodiimida (32,55 mg, 0,170 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol monohidratado (26,01 mg, 0,170 mmoles), y 1,2-dicloroetano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla se añadió hidrocloruro de 3',4'-dimetilbifenil-3-amina (39,69 mg, 0,170 mmoles) y trietilamina (98,62 μl, 0,707 mmoles), y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 36 mg del compuesto del título como una película delgada (48%).

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se disolvió 6-ciano-7-(4-(3',4'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (36 mg, 0,06759 mmoles) en THF (2 ml), y se añadió una disolución 1M de LiOH-H_2O (135,2 μl, 0,135 mmoles). La mezcla se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 4M dioxano (50,70 μl, 0,203 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 31 mg del compuesto del título como una película delgada (90%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 67

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



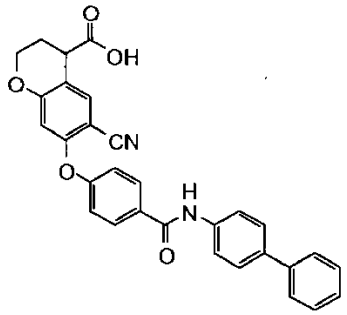
Etapa A: Preparación de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (50 mg, 0,142 mmoles) y una gota de DMF en diclorometano (2 ml) se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (84,91 μl, 0,170 mmoles) a temperatura ambiente. Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron bifenil-3-amina (28,74 mg, 0,170 mmoles) en diclorometano (1 ml) y trietilamina (59,172 μl, 0,424 mmoles) al ácido activado. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla bruta se

purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 55,6 mg del compuesto del título como una película delgada (78%).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: A una disolución de 7-(4-(bifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (55,6 mg, 0,1102 mmoles) en THF (2 ml) se añadió una disolución 1M de LiOH-H_2O (220,4 μl, 0,2204 mmoles). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 4M dioxano (82,65 μl, 0,331 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 40,4 mg del compuesto del título como una película delgada (75%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 68

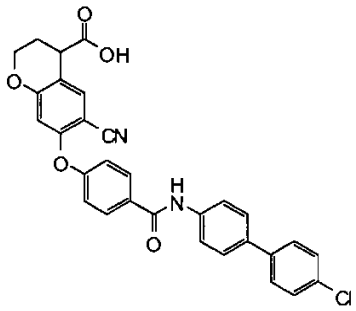
Ácido 7-(4-(bifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 67, sustituyendo bifenil-4-amina por bifenil-3-amina, para proporcionar 41,3 mg del compuesto del título como un sólido blanco (88%). MS (apci) m/z = 489,3 (M-H).

Ejemplo 69

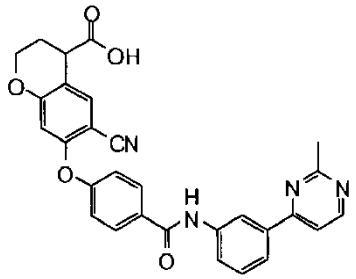
Ácido 7-(4-(4'-clorobifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 67, sustituyendo 4'-clorobifenil-4-amina por bifenil-3-amina, para proporcionar 40,1 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 522,8 (M-H).

Ejemplo 70

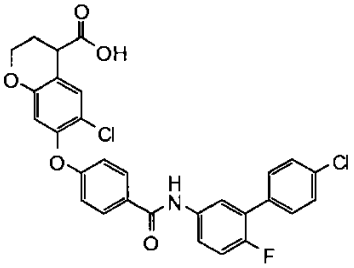
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(2-metilpirimidin-4-il)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 67, sustituyendo 3-(2-metilpirimidin-4-il)anilina por bifenil-3-amina, para proporcionar 51,5 mg del compuesto del título como un sólido blanco (90%). MS (apci) m/z = 507,3 (M+H).

Ejemplo 71

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



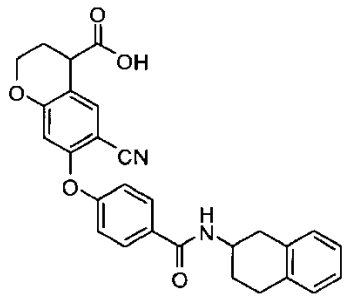
Etapa A: Preparación de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (0,214 g, 0,569 mmoles) en 1,2-dicloroetano (2 ml), y se añadió una gota de DMF. A la mezcla se añadió cloruro de oxalilo (2M en diclorometano) (0,313 ml, 0,626 mmoles). Se observó desprendimiento de gas. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una disolución de 3-bromo-4-fluoroanilina (0,113 g, 0,597 mmoles) y trietilamina (0,158 ml, 1,138 mmoles) en diclorometano (1 ml) a la disolución del cloruro de ácido. La mezcla se agitó durante 0,5 horas, y la mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,2656 g del compuesto del título como un sólido blanco (85%).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una mezcla de 7-(4-(3-bromo-4-fluorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (54,8 mg, 0,0998 mmoles), ácido 4-clorofenilborónico (20,299 mg, 0,129 mmoles), Na_2CO_3 (31,75 mg, 0,299 mmoles), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,769 mg, 0,0049 mmoles), agua (0,1 ml), y tolueno (1 ml), en un vial, se purgó con argón durante pocos minutos y se calentó durante 17 horas a 125ºC. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 41,4 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (71%).

Etapa C: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 6-cloro-7-(4-(4'-cloro-6-fluorobifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de etilo (41,4 mg, 0,07133 mmoles), disolución 1M de LiOH-H_2O (142,7 μl, 0,1427 mmoles), y THF (1 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 1M (214,0 μl, 0,2140 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 32,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (83%). MS (apci) m/z = 552,1 (M+H).

Ejemplo 72

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



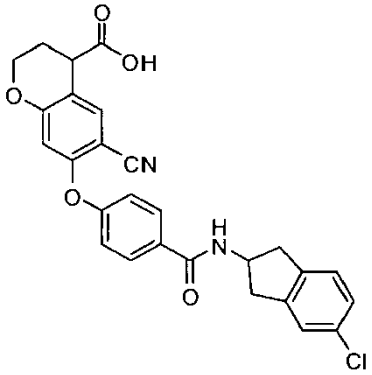
Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se diluyó ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 2) (10 mg, 0,028 mmoles) con DCM (500 ul), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en DCM (2M) (0,017 ml, 0,034 mmoles) y 1 gota de DMF. Después de agitar durante 30 minutos, se añadieron 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina (8,3 mg, 0,057 mmoles) y DIEA (0,020 ml, 0,11 mmoles). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se cargó directamente sobre un cartucho Biotage 12i y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo para producir 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 73% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (10 mg, 0,021 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOH (0,12 ml, 0,12 mmoles) y metanol (100 μl).

Después de agitar durante 1 hora, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir ácido 7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)carbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico (3,0 mg, 31% de rendimiento). MS (ESI) = 469,0 (M + H).

Ejemplo 73

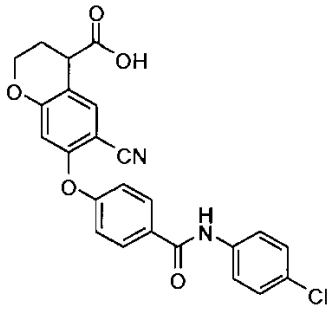
Ácido 7-(4-(5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 489,0 (M + H).

Ejemplo 74

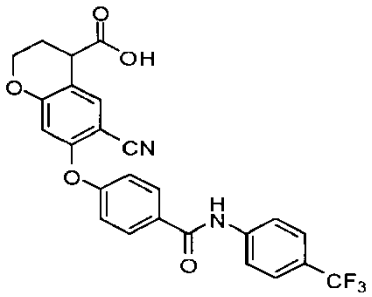
Ácido 7-(4-(4-clorofenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo 4-cloroanilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 448,9 (M + H).

Ejemplo 75

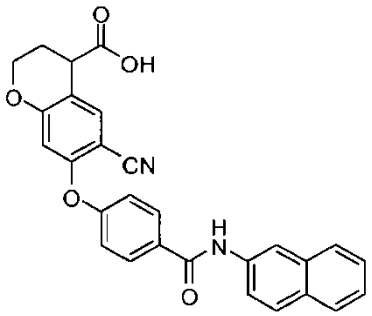
Ácido 6-ciano-7-(4-(4-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo 4-(trifluorometil)anilina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 482,9 (M +H).

Ejemplo 76

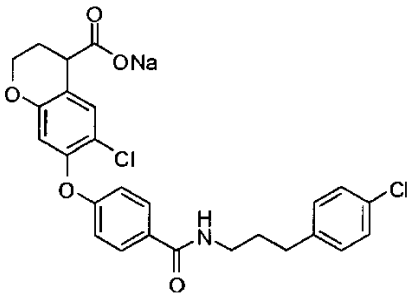
Ácido 6-ciano-7-(4-(naftalen-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo naftalen-2-amina por 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-ilamina. MS (ESI) = 464,9 (M + H).

Ejemplo 77

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



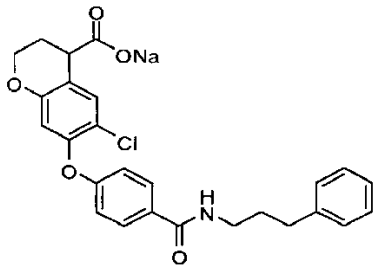
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se diluyó ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (67 mg, 0,18 mmoles) con DCM (1 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en DCM (2M) (98 μl, 0,20 mmoles) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 3-(4-clorofenil)propan-1-amina (33 mg, 0,20 mmoles) y DIEA (68 μl, 0,39 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 75% de acetato de etilo/hexanos para producir 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmoles, 85% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se diluyó 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (80 mg, 0,15 mmoles) con THF (1 ml), seguido de la adición de NaOH (757 μl, 0,76 mmoles) y etanol (500 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmoles, 100% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se diluyó ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (76 mg, 0,15 mmoles) con THF (500 μL), seguido de la adición de NaOMe (304 μl, 0,15 mmoles). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró a presión reducida para producir ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)propilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,100 mmoles, 66% de rendimiento). MS (ESI) = 500,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 78

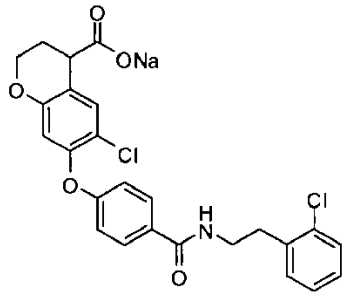
6-Cloro-7-(4-(3-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-fenilpropan-1-amina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 466,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 79

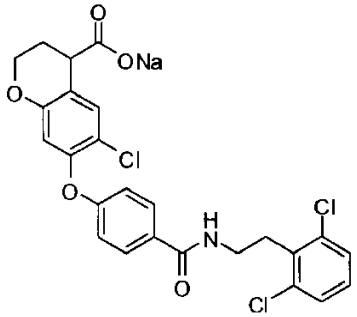
6-Cloro-7-(4-(2-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-clorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 486,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 80

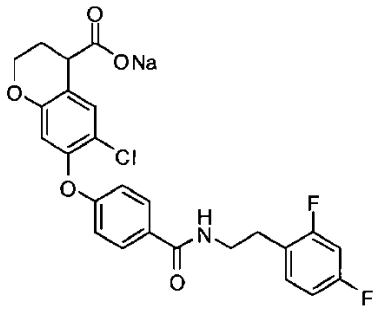
6-Cloro-7-(4-(2,6-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,6-diclorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 520,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 81

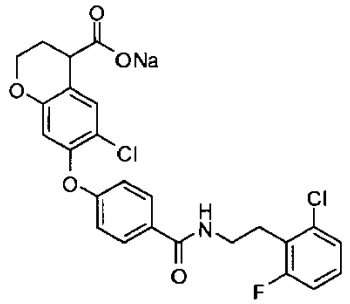
6-Cloro-7-(4-(2,4-difluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,4-difluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 488,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 82

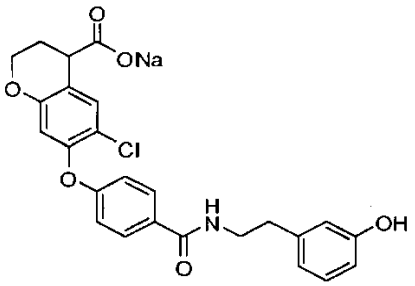
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-6-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-6-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 83

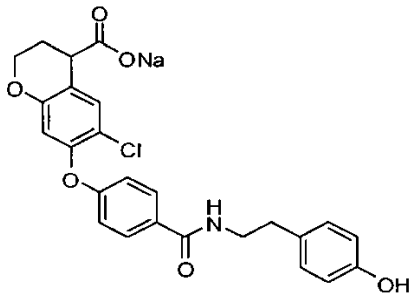
6-Cloro-7-(4-(3-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 3-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 84

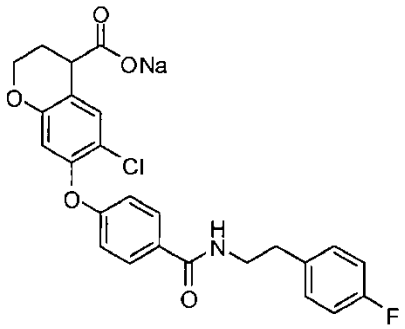
6-Cloro-7-(4-(4-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 4-(2-aminoetil)fenol por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 468,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 85

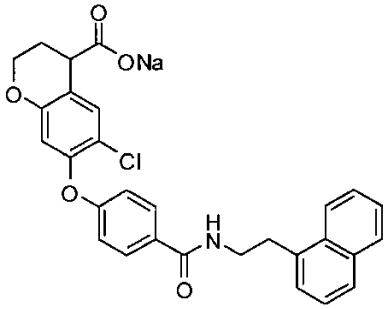
6-Cloro-7-(4-(4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 470,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 86

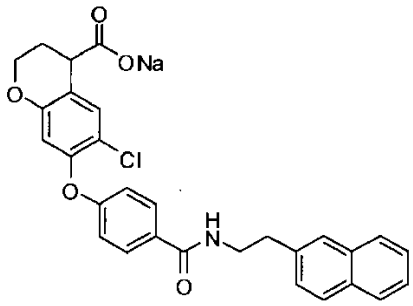
6-Cloro-7-(4-(2-(naftalen-1-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(naftalen-1-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 87

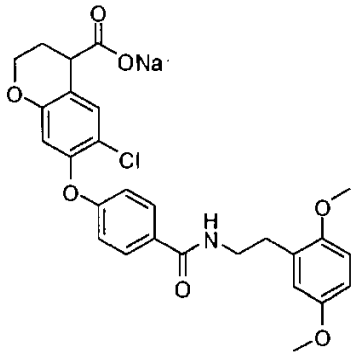
6-Cloro-7-(4-(2-(naftalen-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(naftalen-2-il)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 502,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 88

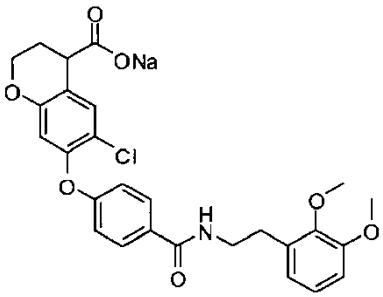
6-Cloro-7-(4-(2,5-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,5-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 89

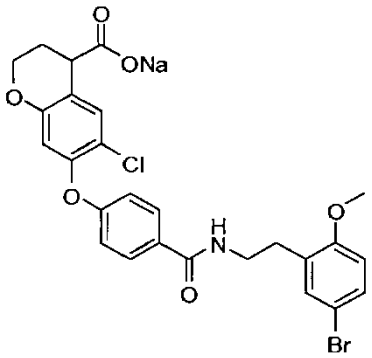
6-Cloro-7-(4-(2,3-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2,3-dimetoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 512,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 90

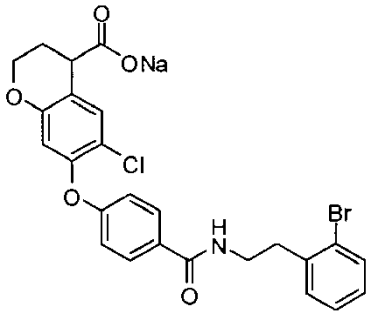
7-(4-(5-Bromo-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(5-bromo-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 562,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 91

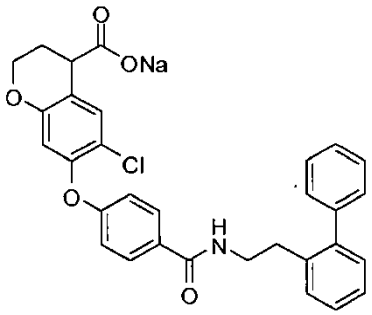
7-(4-(2-Bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-bromofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 530,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 92

7-(4-(2-(Bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se diluyó ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (200 mg, 0,531 mmoles) con DCM (3 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en DCM (2M) (292 μl, 0,584 mmoles) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 20 minutos, se añadieron 2-(2-bromofenil)etanamina (117 mg, 0,584 mmoles) y DIEA (203 μl, 1,17 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 75% de acetato de etilo/hexanos para producir 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (268 mg, 0,480 mmoles, 90,3% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se combinaron en un vial 7-(4-(2-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmoles, 79% de rendimiento), ácido fenilborónico (10 mg, 0,086 mmoles), Na_2CO_3 (21 mg, 0,20 mmoles) y $Pd(PPh_3)_4$ (7,7 mg, 0,0066 mmoles), se diluyó con dioxano (800 μl), se purgó con argón, se cerró herméticamente y

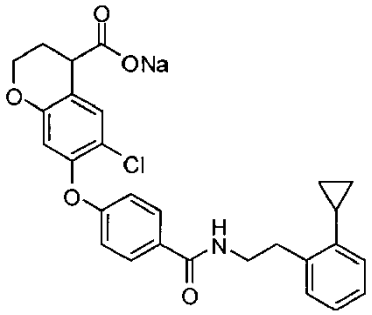
se calentó hasta 110ºC y se agitó durante 12 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó directamente en un cartucho Biotage 25, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 70% de acetato de etilo/hexanos, para producir 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmoles, 79% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: Se diluyó 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (29 mg, 0,052 mmoles) con THF (1 ml), seguido de la adición de NaOH (261 μl, 0,26 mmoles) y etanol (500 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmoles, 94% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Se diluyó ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (26 mg, 0,049 mmoles) con THF (500 μl), seguido de la adición de NaOMe (98 μl, 0,049 mmoles). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se concentró y se colocó a alto vacío durante 12 horas para producir ácido 7-(4-(2-(bifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (15 mg, 0,028 mmoles, 58% de rendimiento) como una espuma blanca. MS (ESI) = 528,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 93

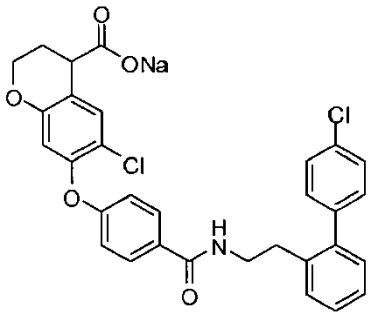
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en la Etapa B por ácido ciclopropilborónico. MS (ESI) = 492,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 94

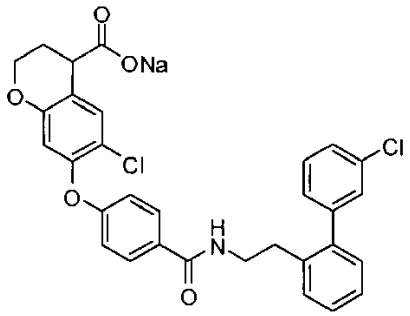
6-Cloro-7-(4-(2-(4'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en la Etapa B por ácido 4-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 95

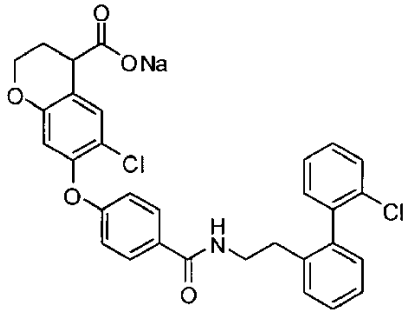
6-Cloro-7-(4-(2-(3'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en la Etapa B por ácido 3-clorofenilborónico en la Etapa B. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 96

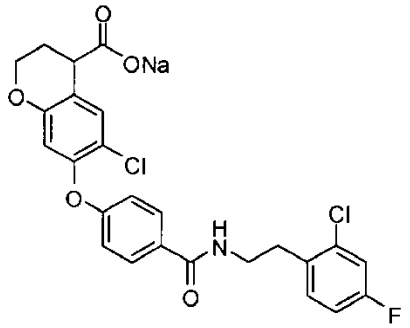
6-Cloro-7-(4-(2-(2'-clorobifenil-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 92, sustituyendo ácido fenilborónico en la Etapa B por ácido 2-clorofenilborónico. MS (ESI) = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 97

6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

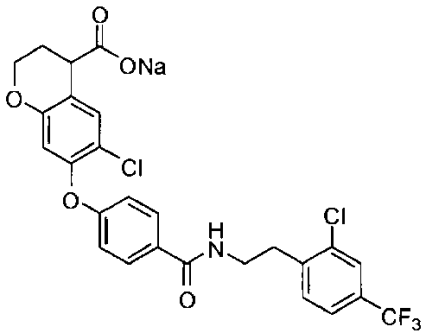


Etapa A: Preparación de 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina: Se diluyó 2-(2-cloro-4-fluorofenil)acetamida (400 mg, 2,13 mmoles) con THF (2 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió gota a gota LAH (4264 μl, 4,26 mmoles), y la reacción se puso a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta 0ºC y se paralizó con 160 μl de agua, 160 μl de NaOH al 15%, y 530 μl de agua. Después de agitar durante 30 minutos, la reacción se filtró y se concentró. El material se purificó usando una columna Biotage 25 eluyendo con 2% de NH_4OH/10% de metanol/DCM para producir 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina (60 mg, 0,346 mmoles, 16,2% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-fluorofenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 504,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 98

6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído: Se diluyó 2-cloro-4-(trifluorometil)benzonitrilo (500 mg, 2,43 mmoles) con tolueno (3 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta -78ºC. Se añadió DIBAL-H (4865 μl, 4,86 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se calentó hasta 0ºC, y se añadió ácido acético (2 ml) seguido de 10 ml de agua. Después de agitar durante 2 horas, la reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, se lavó con sal de Rochelle, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 25 haciendo pasar un gradiente de 100% de hexanos hasta 20% de DCM/hexanos para producir 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmoles, 78,8% de rendimiento) como un aceite transparente.

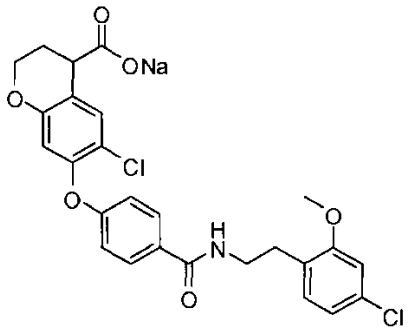
Etapa B: Preparación de (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno: Se diluyó 2-cloro-4-(trifluorometil)benzaldehído (400 mg, 1,92 mmoles) con nitrometano (727 μl, 13,4 mmoles), seguido de la adición de hidrocloruro de metilamina (77,7 mg, 1,15 mmoles) y acetato de sodio (94,4 mg, 1,15 mmoles). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 50% de acetato de etilo/hexanos para producir (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmoles, 33,2% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina: Se diluyó (E)-2-cloro-1-(2-nitrovinil)-4-(trifluorometil)benceno (160 mg, 0,636 mmoles) con THF (1 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió LAH (2544 μl, 2,54 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 5 horas calentando hasta la temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0ºC, y se paralizó con 100 μl de agua, 100 μl de NaOH al 15% y 300 μl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (60 mg, 0,268 mmoles, 42,2% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 554,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 99

6-Cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 4-cloro-2-metoxibenzaldehído: Se diluyó 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (300 mg, 1,89 mmoles) con NaOMe (3784 μl, 1,89 mmoles) (disolución en metanol), se calentó hasta 50ºC y se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró hasta la mitad y se cargó directamente en un cartucho Biotage 25, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos, para producir 4-cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmoles, 77,5% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno: Se diluyó 4-cloro-2-metoxibenzaldehído (250 mg, 1,47 mmoles) con nitrometano (556 μl, 10,3 mmoles), seguido de la adición de hidrocloruro de metilamina

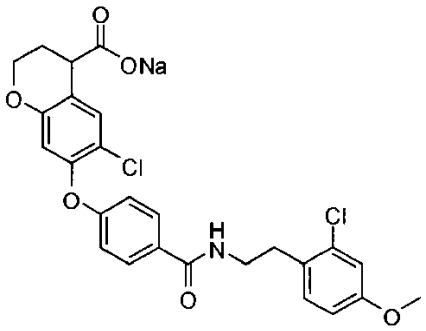
(59,4 mg, 0,879 mmoles) y acetato de sodio (72,1 mg, 0,879 mmoles). Después de agitar durante 12 horas, la reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25 y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos para producir (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15 mmoles, 78,3% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina: Se diluyó (E)-4-cloro-2-metoxi-1-(2-nitrovinil)benceno (245 mg, 1,15 mmoles) con THF (1 ml), se colocó en nitrógeno y se enfrió hasta 0ºC. Se añadió LAH (4588 μl, 4,59 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó durante 5 horas calentando hasta la temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0ºC y se paralizó con 174 μl de agua, 174 μl de NaOH al 15% y 522 μl de agua. Después de agitar durante 1 hora, se añadió acetato de etilo y $MgSO_4$. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (160 mg, 0,862 mmoles, 75,1% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el método del Ejemplo 77, sustituyendo 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina por 3-(4-clorofenil)propan-1-amina. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 100

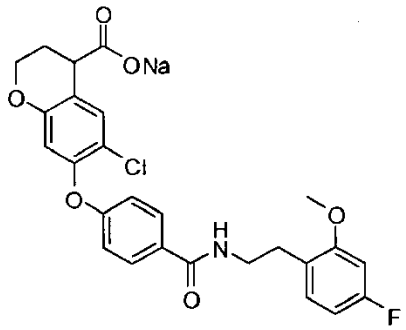
6-Cloro-7-(4-(2-cloro-4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 99, sustituyendo 2-cloro-4-fluorobenzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en la Etapa A. MS (ESI) = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 101

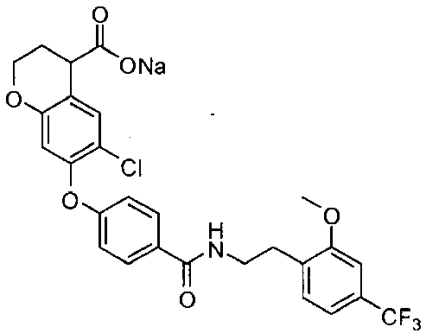
6-Cloro-7-(4-(4-fluoro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 99, sustituyendo 2,4-difluorobenzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en la Etapa A. MS (ESI) = 500,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 102

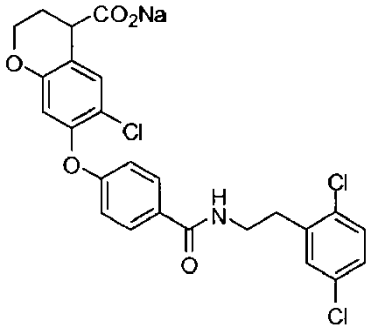
6-Cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 99, sustituyendo 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído por 4-cloro-2-fluorobenzaldehído en la Etapa A. MS (ESI) = 550,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 103

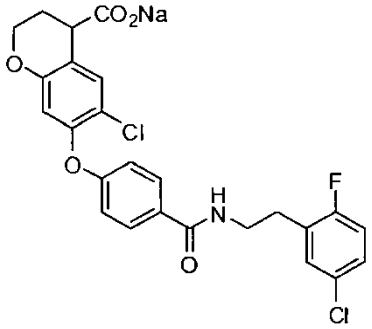
6-Cloro-7-(4-(2,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo 2,5-diclorofenetilamina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 520 (M+2H-Na).

Ejemplo 104

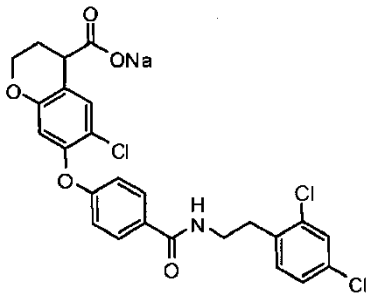
6-Cloro-7-(4-(5-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 72, sustituyendo 5-cloro-2-fluorofenetilamina por 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina. MS (apci) m/z = 502 (M+2H-Na).

Ejemplo 105

6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



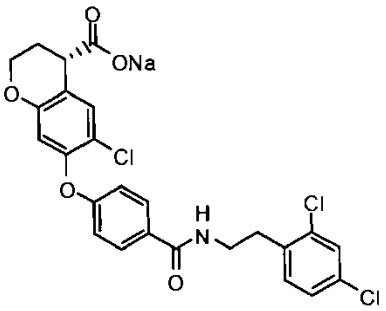
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se disolvió ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico en 700 ml de diclorometano que contiene 8 gotas de DMF, y se enfrió hasta 5ºC. Se añadió gota a gota durante 20 minutos cloruro de oxalilo (31 ml, 355 mmoles) como una disolución en 10 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura de la reacción entre 8 y 11ºC. Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, la disolución se enfrió hasta 0ºC, y se añadió gota a gota durante 20 minutos 2,4-diclorofenetilamina (55 ml, 365 mmoles) como una disolución en 20 ml de diclorometano, manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 10ºC. A la suspensión de color crema, espesa resultante, se añadió gota a gota durante 20 minutos diisopropil etilamina (70 ml, 402 mmoles), manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 10ºC. Después de 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 2 l de diclorometano y se lavó secuencialmente con tres porciones de 500 ml de HCl 1 N, dos porciones de 500 ml de agua y dos porciones de 500 ml de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar 178 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo bruto. El material bruto se suspendió en acetato de etilo caliente, se enfrió hasta la temperatura ambiente, y los sólidos se recogieron, lavando con acetato de etilo al 20% en hexanos. Los sólidos blancos se secaron a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (145 g, 80% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68(d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,12 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,21-4,29 (m, 4H), 3,67-3,75 (m, 3H), 3,05 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,30-2,35 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,31 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

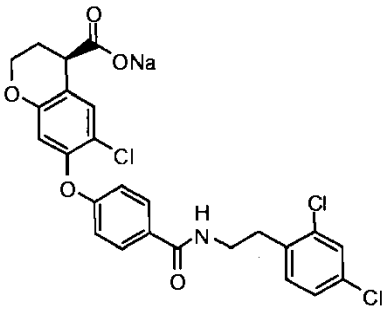
Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico: Se disolvió 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de etilo (220 g, 401 mmoles) en 1,8 l de una mezcla 2:1 de THF:EtOH. A la disolución se añadió NaOH 4 N (150 ml, 600 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró hasta un residuo sólido, se diluyó con 1 l de agua, y se añadió HCl 1 N (700 ml, 700 mmoles). Los sólidos blancos resultantes se recogieron mediante filtración, lavando con 2 l de agua. Los sólidos blancos se secaron a alto vacío para proporcionar ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (207 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M-H).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se disolvió ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (4,50 g, 8,64 mmoles) en 25 ml de MeOH, y se enfrió hasta 0ºC. Después se añadió una disolución 0,5 M de metóxido de sodio en metanol (17,3 ml, 8,64 mmoles), y el baño de enfriamiento se retiró. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la disolución se concentró hasta un residuo. El residuo se mezcló con 50 ml de hexanos y se agitó durante 1 hora. Los precipitados resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron a alto vacío para proporcionar el compuesto del título. El tratamiento con hexano se repitió, y el polvo blanco resultante se secó a alto vacío a 65ºC para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (4,7 g, 100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 518 (M+2H-Na).

Ejemplo 106

Enantiómero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica





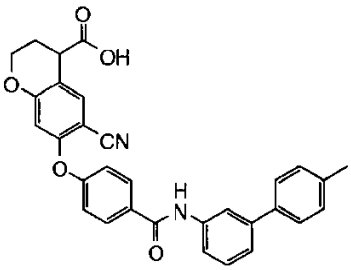
Etapa A: Separación de enantiómeros de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico: Se disolvió ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxílico (Ejemplo 105; 200 g) en etanol (21 mg/ml). El material se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos, empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con 35% de etanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 3 ml y un caudal de 140 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el Enantiómero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (100 g, 50% de rendimiento). MS (apci) m/z = 520 (M-H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -14º (c = 1,00, MeOH).

Etapa B: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato: Se disolvió ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico (pico 2, 32,4 g, 57,9 mmoles) en 300 ml de MeOH, se enfrió hasta 0ºC, y se añadió metóxido de sodio (0,50 M en MeOH) (116 ml, 58 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró hasta un residuo sólido. El residuo se agitó con 800 ml de hexanos durante 20 minutos, y los sólidos se recogieron mediante filtración, lavando con hexanos en exceso. El sólido blanco se secó a alto vacío a 60 hasta 65ºC durante 3 horas para proporcionar la sal sódica del pico 2, Enantiómero 2 de 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxilato (31,4 g, 99% de rendimiento). MS (apci) m/z = 522 (M+2H-Na).

Durante la separación quiral descrita en la Etapa A, se aisló el pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98%, según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico). La sal sódica del Enantiómero 1 se preparó después como se describe en la Etapa B. MS (apci, neg) m/z 520 (M-H). Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 107

Ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

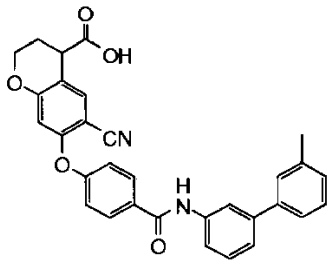


Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se colocaron en un vial 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,1010 mmoles), ácido p-tolilborónico (17,855 mg, 0,1313 mmoles), Na_2CO_3 (32,121 mg, 0,3030 mmoles), tolueno (1 ml), y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante pocos minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,005 mmoles), y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se agitó a 100ºC durante 24 horas. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 33,1 mg del compuesto del título como un sólido espumoso (63%).

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(4'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 7-(4-(4'-metilbifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (33 mg, 0,063 mmoles), disolución 1M de LiOH-H_2O (127,3 μl, 0,127 mmoles), y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 4M dioxano (47,73 μl, 0,190 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 29,8 mg del compuesto del título como un sólido blanco (93%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 108

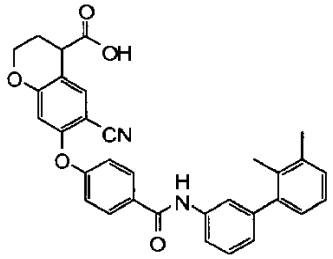
Ácido 6-ciano-7-(4-(3'-metilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 107, sustituyendo ácido m-tolilborónico por ácido p-tolilborónico, para proporcionar 26,9 mg del compuesto del título como un sólido blanco (82%). MS (apci) m/z = 505,1 (M+H).

Ejemplo 109

Ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

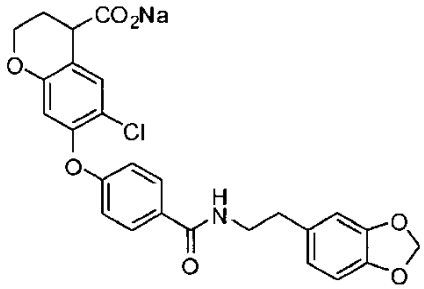


Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se colocaron en un vial 6-ciano-7-(4-(3-yodofenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (Preparación 3) (56 mg, 0,101 mmoles), ácido 2,3-dimetilfenilborónico (19,70 mg, 0,131 mmoles), Na_2CO_3 (32,12 mg, 0,303 mmoles), tolueno (1 ml), y agua (0,1 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante pocos minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,836 mg, 0,0050 mmoles), y el vial se cerró herméticamente. La mezcla se agitó durante 17 horas a 100ºC. La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc en hexanos) para proporcionar 34,4 mg del compuesto del título como una película delgada (64%).

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Una mezcla de 7-(4-(2',3'-dimetilbifenil-4-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (34,4 mg, 0,0645 mmoles), disolución 1M de LiOH-H_2O (129,7 μl, 0,129 mmoles), y THF (1,5 ml) se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla se paralizó con HCl 1M (193,8 μl, 0,194 mmoles). La mezcla bruta se purificó sobre gel de sílice (gradiente de MeOH en diclorometano con 1% de ácido acético) para proporcionar 25,2 mg del compuesto del título como un sólido blanco (75%). MS (apci) m/z = 519,1 (M+H).

Ejemplo 110

7-(4-(2-(Benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



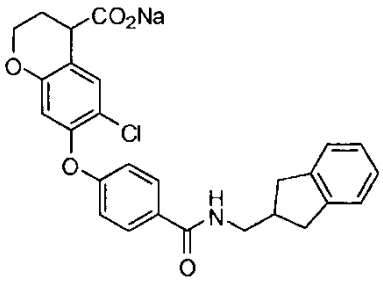
Etapa A: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: Se trató 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina (32,9 mg, 0,199 mmoles) en DMF (0,1 M) secuencialmente con ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (1327 μl, 0,133 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (20% hasta 80%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 0,124 mmoles, 93,5% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (65 mg, 0,124 mmoles) en tetrahidrofurano-etanol 2:1, y se trató con hidróxido de sodio 1,0 molar (496 μl, 0,496 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (521 μl, 0,521 mmoles), y se repartió entre disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 0,123 mmoles, 99,2% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Preparación de 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico (60 mg, 0,12 mmoles) 0,1 molar en tetrahidrofurano-metanol 4:1 con metanolato de sodio (242 μl, 0,12 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió entonces en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (63 mg, 0,12 mmoles, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 111

6-Cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

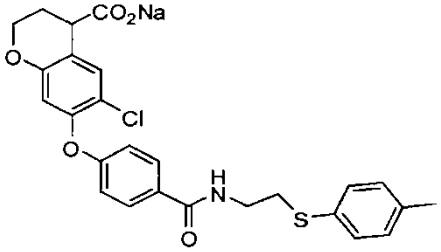


Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmoles), suspendido en 1,3 ml de diclorometano, secuencialmente con hidrocloruro de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina (26,8 mg, 0,146 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (32,4 μl, 0,186 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (20% hasta 80%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (67 mg, 0,132 mmoles, 99,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapas B y C: Preparado según el Ejemplo 110, Etapas B y C, para proporcionar 63 mg (100%) del compuesto del título como un sólido. MS (apci) m/z = 478,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 112

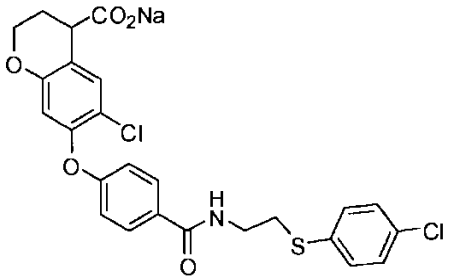
6-Cloro-7-(4-(2-(p-toliltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 110, sustituyendo hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida en la Etapa A por 2-(p-toliltio)etanamina, para proporcionar el compuesto del título (71 mg, 0,14 mmoles, 99% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 113

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

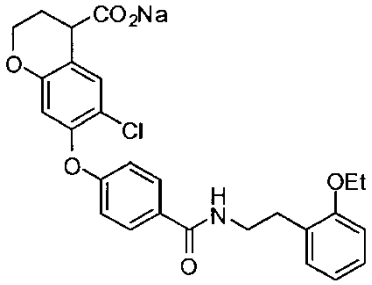


Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofeniltio)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado según el Ejemplo 111, Etapa A, sustituyendo hidrocloruro de (2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metanamina por hidrocloruro de 2-(4-clorofeniltio)etanamina, para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 65% de rendimiento) como un sólido.

Etapas B y C: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 110, Etapas B y C, para proporcionar el compuesto del título (44 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 114

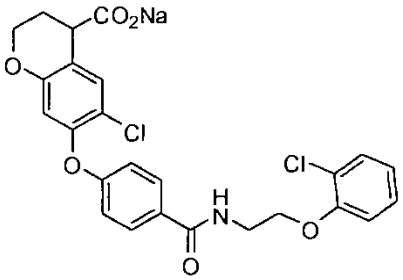
6-Cloro-7-(4-(2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 110, sustituyendo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en la Etapa A por 2-(2-etoxifenil)etanamina, para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 495,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 115

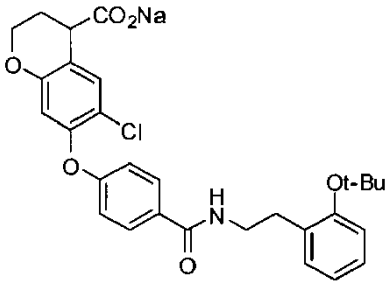
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 110, sustituyendo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina en la Etapa A por 2-(2-clorofenoxi)etilamina, para proporcionar el compuesto del título (69 mg, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = **501,9** (M+2H-Na).

Ejemplo 116

7-(4-(2-terc-Butoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



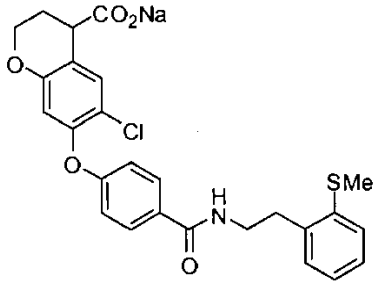
Etapa A: Preparación de terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno: Se trató 2-terc-butoxibenzaldehído (550 mg, 3,09 mmoles) con nitrometano (1167 μl, 21,6 mmoles) a temperatura ambiente en un matraz. Se añadieron hidrocloruro de metilamina sólido (133 mg, 1,98 mmoles) y acetato de sodio (162 mg, 1,98 mmoles), y la mezcla de reacción incolora se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción comenzó a ponerse amarilla. Después de 16 horas, la reacción era muy amarilla y se había formado un precipitado. Se añadieron agua (20 ml) y diclorometano (40 ml), y las capas se repartieron. La capa diclorometánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar el compuesto del título (705 mg, 3,19 mmoles, 103% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapa B: Preparación de 2-(2-terc-butoxifenil)etanamina: Se enfrió 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno (685 mg, 3,10 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) hasta 0ºC bajo una atmósfera de argón (balón). Se añadió gota a gota durante 5 minutos hidruro de litio y aluminio (1 M en THF) (12384 μl, 12,4 mmoles, equivalente a 470 mg). La reacción se agitó a 0ºC durante 30 minutos y después a temperatura ambiente 4 horas. La reacción se paralizó con 0,470 ml de agua a 0ºC, seguido de 0,470 ml de NaOH 1 N acuoso a 0ºC. Después de 15 minutos, se añadieron 1,45 ml de agua adicionales, y la mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó rápidamente durante 1 hora, después de lo cual se añadieron acetato de etilo (20 ml) y potasio. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado combinado se concentró a vacío para producir el compuesto del título (575 mg, 2,97 mmoles, 96,1% de rendimiento) como un aceite amarillo.

Etapas C-E: Se siguieron los procedimientos del Ejemplo 110, Etapas A-C, para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 523,7 (M+2H-Na).

Ejemplo 117

6-Cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano: Preparado según el Ejemplo 116, Etapa A, sustituyendo 2-terc-butoxibenzaldehído por 2-(metiltio)benzaldehído. La reacción bruta se purificó sobre gel de sílice (elución con un gradiente de 5-20% de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar el compuesto del título (319 mg, 48% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Preparación de 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina: Preparado según el Ejemplo 116, Etapa B, sustituyendo 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno por (E)-metil(2-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para producir el compuesto del título (278 mg, 102% de rendimiento) como un aceite.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa A, sustituyendo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina por 2-(2-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (58 mg, 83%) como un sólido.

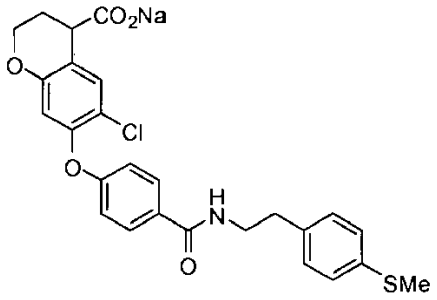
Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 100%) como un sólido.

Etapa E: Preparación 6-cloro-7-(4-(2-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado

según el Ejemplo 110, Etapa C, para proporcionar el compuesto del título (55 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 118

6-Cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de metil(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano: Preparado según el Ejemplo 116, Etapa A, sustituyendo 2-terc-butoxibenzaldehído por 4-(metiltio)benzaldehído, y el producto bruto se cristalizó en metanol para proporcionar el compuesto del título (85 mg, 12% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Preparación de 2-(4-(metiltio)etanamina: Preparado según el Ejemplo 116, Etapa B, sustituyendo 1-terc-butoxi-2-(2-nitrovinil)benceno por metil(4-(2-nitrovinil)fenil)sulfano para producir el compuesto del título (64 mg, 98% de rendimiento) como un aceite.

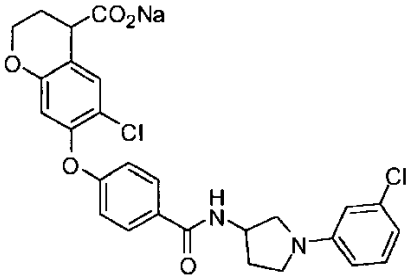
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa A, sustituyendo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina por 2-(4-(metiltio)fenil)etanamina para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 56%) como un sólido.

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 100%) como un sólido.

Etapa E: Preparación 6-cloro-7-(4-(4-(metiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa C, para proporcionar el compuesto del título (57 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 497,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 119

6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo: Se suspendieron 3-N-Boc-amino pirrolidina (120 mg, 0,644 mmoles), carbonato de cesio (252 mg, 0,773 mmoles), y 3-bromoclorobenceno (75,7 μl, 0,644 mmoles) en tolueno seco. Se burbujeó argón a través de la suspensión durante 2 minutos, y después se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (35,4 mg, 0,0387 mmoles) y rac-2,2-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (60,4 mg, 0,0966 mmoles). El vial de reacción se cerró y se calentó hasta 110ºC con agitación rápida. Después de 15 horas, la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se aplicó directamente a una columna de gel de sílice. La elución fue un gradiente de 5-70% de acetato de etilo-hexanos, y proporcionó el compuesto del título (120 mg, 0,404 mmoles, 62,8% de rendimiento) como un aceite.

Etapa B: Preparación de dihidrocloruro de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina: Se trató 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamato de terc-butilo (120 mg, 0,404 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) con cloruro de hidrógeno 4 molar en dioxano (1011 μl, 4,04 mmoles) a temperatura ambiente en un matraz abierto con agitación rápida. Después de 4 horas, la reacción se concentró a vacío para proporcionar la sal de dihidrocloruro del compuesto del título como un

sólido bruto (122 mg, >100%).

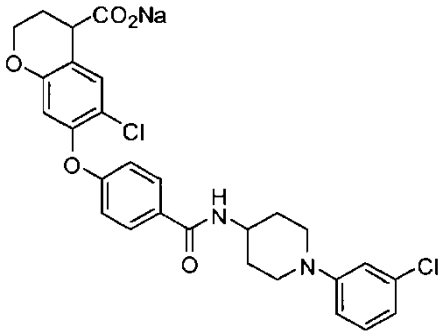
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató dihidrocloruro de 1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-amina bruto (53,7 mg, 0,199 mmoles) en diclorometano secuencialmente con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (78,6 μl, 0,451 mmoles), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50 mg, 0,133 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (30,5 mg, 0,159 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,42 mg, 0,0398 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice. La elución con un gradiente de 20-70% de acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título (70 mg, 0,126 mmoles, 95,0% de rendimiento) como un sólido.

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 99%) como un sólido.

Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa C, para proporcionar el compuesto del título (66 mg, 97%) como un sólido. MS (apci) m/z = 526,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 120

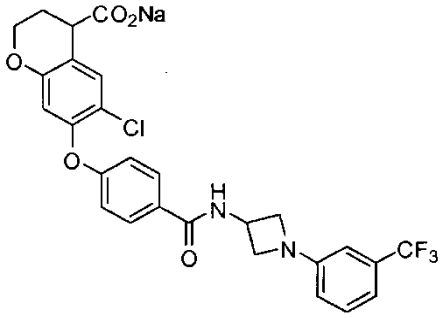
6-Cloro-7-(4-(1-(3-clorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-N-Boc-amino pirrolidina en la Etapa A por 4-(N-Boc-amino)-piperidina, para proporcionar el compuesto del título (59 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 121

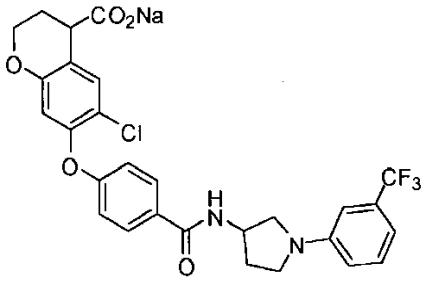
6-Cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)azetidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-N-Boc-amino pirrolidina en la Etapa A por ácido azetidin-3-il-carbámico, para proporcionar el compuesto del título (28 mg, 96%) como un sólido. MS (apci) m/z = 547,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 122

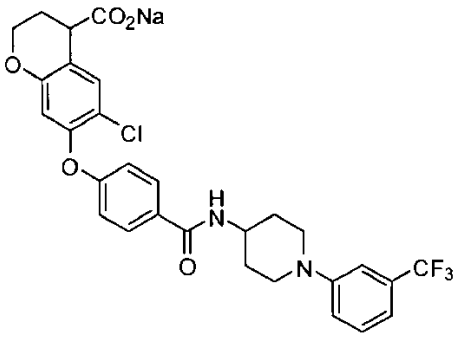
6-Cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)pirrolidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-bromoclorobenceno en la Etapa A por 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno, para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 99%) como un sólido. MS (apci) m/z = 560,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 123

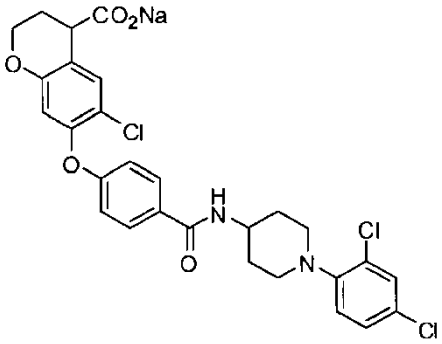
6-Cloro-7-(4-(1-(3-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-N-Boc-amino pirrolidina en la Etapa A por 4-(N-Boc-amino)-piperidina, y sustituyendo 3-bromoclorobenceno por 1-bromo-3-(trifluorometil)benceno, para proporcionar el compuesto del título (65 mg, 98%) como un sólido. MS (apci) m/z = 575,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 124

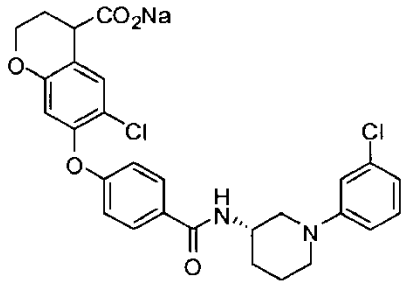
6-Cloro-7-(4-(1-(2,4-diclorofenil)piperidin-4-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-N-Boc-amino pirrolidina por 4-(N-BOC amino)-piperidina, y sustituyendo 3-bromoclorobenceno por 1-bromo-2,4-diclorobenceno en la Etapa A, para proporcionar el compuesto del título (47 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 574,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 125

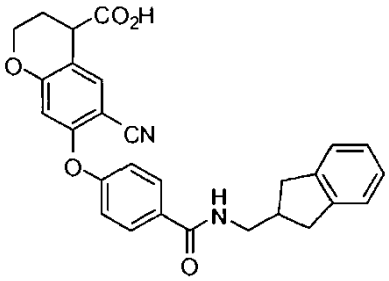
6-Cloro-7-(4-((S)-1-(3-clorofenil)piperidin-3-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 119, sustituyendo 3-N-Boc-amino pirrolidina en la Etapa A por (S)-piperidin-3-ilcarbamato de terc-butilo, para proporcionar el compuesto del título (70 mg, 100%) como un sólido. MS (apci) m/z = 541,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 126

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

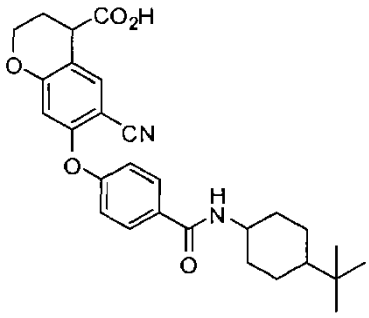


Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Preparado según el Ejemplo 111, Etapa A, sustituyendo ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico, para proporcionar el compuesto del título (74 mg, 99% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-((2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (61 mg, 85%) como un sólido. MS (apci) m/z = 469,1 (M+H).

Ejemplo 127

Ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

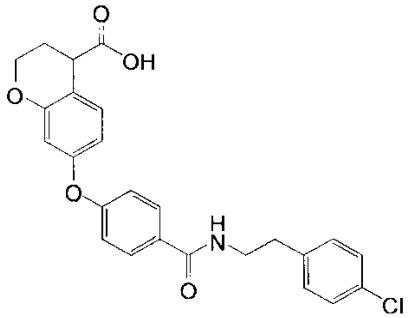


Etapa A: Preparación de 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa A, sustituyendo ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico por ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico, y sustituyendo 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanamina por 4-terc-butilciclohexilamina, para proporcionar el compuesto del título (73 mg, 97% de rendimiento) como un sólido.

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(4-terc-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 110, Etapa B, para proporcionar el compuesto del título (68 mg, 91%) como un sólido. MS (apci) m/z = 477,2 (M+H).

Ejemplo 128

Ácido 7-(4-(4-clorofeniletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Etapa A: Preparación de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona: Se diluyó 7-hidroxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (4,47 g, 27,2 mmoles) con tetrahidrofurano (40 ml), seguido de la adición de K_2CO_3 (5,64 g, 40,8 mmoles) y MeI (2,55 ml, 40,8 mmoles). La reacción se calentó a 70ºC durante 5 horas. La reacción se dejó enfriar y se cargó en un cartucho Biotage 40M haciendo pasar un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 75%, para producir el compuesto del título (3,5 g, 72,1% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carbonitrilo: A una suspensión espesa de 7-metoxi-2,3-dihidrocromen-4-ona (1,04 g, 5,84 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió yoduro de cinc (II) (0,0932 g, 0,292 mmoles), seguido de la adición gota a gota de (trimetilsilil)formonitrilo (2,35 ml, 17,5 mmoles). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron para proporcionar el compuesto del título (1,62 g, 100% de rendimiento), que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa C: Preparación de ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: A 7-metoxi-4-(trimetilsililoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carbonitrilo (1,62 g, 5,84 mmoles) en ácido acético (15 ml) y HCl (15 ml) se añadió $SnCl_2$ dihidratado (5,27 g, 23,4 mmoles). La reacción se calentó a 130ºC durante 1 día. La reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 ml) y se lavó con agua (50 ml) y con salmuera (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético hasta 10% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético, para proporcionar el compuesto del título (0,95 g, 78,1% de rendimiento).

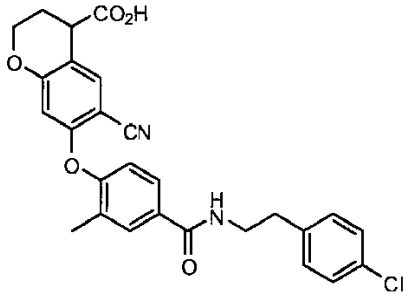
Etapa D: Preparación de 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: A ácido 7-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (0,71 g, 3,41 mmoles) se añadió HBr (0,276 g, 3,41 mmoles), y la reacción se calentó a 130ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se cargó en un cartucho Samplet de gel de sílice. El producto se eluyó usando un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético hasta 10% de ácido acético/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético. El producto aislado se disolvió en MeOH (5 ml) y se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml), y la reacción se calentó a 75ºC. Después de 2 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y se lavó con agua (25 ml) y con salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 hasta 10% de MeOH/CH_2Cl_2, para proporcionar el compuesto del título (0,312 g, 43,9% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se agitaron juntos 7-hidroxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,075 g, 0,360 mmoles), N-(4-clorofenetil)-4-yodobenzamida (0,126 g, 0,327 mmoles), 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (0,00603 g, 0,0327 mmoles), CuCl (0,0162 g, 0,164 mmoles) y Cs_2CO_3 (0,213 g, 0,655 mmoles) en N-metilpirrolidona (2 ml) a 120ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió y se cargó en un cartucho Samplet de gel de sílice. El producto se eluyó usando un gradiente de 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 75% de acetato de etilo/hexanos, para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de ácido 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se disolvió 7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)fenoxi)-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo en THF (3 ml) y metanol (3 ml) y se trató con NaOH 1N (3 ml), y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (25 ml) y se lavó con HCl 2N (25 ml), se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético hasta 7,5% de MeOH/CH_2Cl_2 que contiene 0,5% de ácido acético, para proporcionar el compuesto del título (0,056 g, 37,8% de rendimiento) como un sólido blanco. MS (ESI) = 452,1 (M + 1).

Ejemplo 129

Ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Etapa A: Preparación de 7-fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo: Se diluyó 7-fluoro-2,3-dihidrocromen-4-ona (470 mg, 2,829 mmoles) y ZnI_2 (45,15 mg, 0,1414 mmoles) con cianuro de trimetilsililo (1,413 ml, 11,32 mmoles). La reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con CH_2Cl_2, y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (750 mg, 99,92% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico: Se diluyeron 7-fluoro-4-(trimetilsililoxi)croman-4-carbonitrilo (750 mg, 2,83 mmoles) y $SnCl_2$ dihidratado (2551 mg, 11,3 mmoles) con ácido acético glacial (3 ml) y HCl concentrado (3 ml). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130ºC y se agitó toda la noche. La reacción se dejó enfriar, y se diluyó con agua y con acetato de etilo. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (465 mg, 83,9% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó ácido 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxílico (346 mg, 1,76 mmoles) con (THF) 2 ml, metanol (2 ml) y 4 gotas de ácido sulfúrico. La reacción se calentó a 55ºC y se agitó durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo y con bicarbonato de sodio saturado. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (366 mg, 98,7% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (336 mg, 1,60 mmoles) con DMF (5 ml), seguido de la adición de N-bromosuccinimida (313 mg, 1,76 mmoles). La reacción se calentó a 50ºC y se agitó durante 2,5 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, con bicarbonato de sodio saturado, con agua, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando un cartucho Biotage 40M, gradiente de 5% de acetato de etilo/hexano hasta 50%, para producir el compuesto del título (415 mg, 89,8% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo: Se diluyó 6-bromo-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (415 mg, 1,44 mmoles) con N-metilpirrolidona (5 ml), seguido de la adición de Cu(I)CN (643 mg, 7,18 mmoles). La reacción se burbujeó con argón durante 20 minutos, y después se calentó a 160ºC bajo un burbujeo suave de argón durante 6 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se cargó directamente sobre una columna Biotage 25, eluyendo con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 100% de acetato de etilo, para producir el compuesto del título (260 mg, 77,0% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)-3-metilbenzoico: Una mezcla de K_2CO_3 (0,026 g, 0,19 mmoles), 6-ciano-7-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-4-carboxilato de metilo (0,040 g, 0,17 mmoles), y 4-hidroxi-3-metilbenzoato de terc-butilo (0,039 g, 0,19 mmoles) en 0,5 ml de NMP se calentó en argón a 120ºC durante 24 horas. La reacción se enfrió, se vertió en HCl acuoso al 10%, y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de sodio y se purificaron sobre gel de sílice. La elución con 25% de acetato de etilo-hexanos proporcionó material que todavía contenía impurezas. La mezcla se desprotegió con ácido trifluoracético-diclorometano 1:1 para proporcionar el compuesto del título (13 mg, todavía impuro) que se usó directamente en la etapa siguiente.

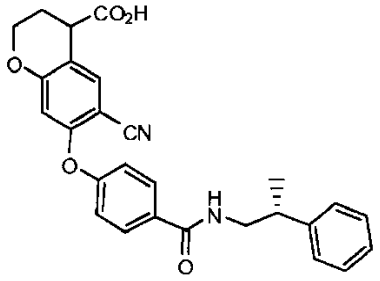
Etapa G: Preparación de 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Se trató ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)-3,4-dihidro-2H-cromen-7-iloxi)-3-metilbenzoico (0,013 g, 0,03539 mmoles) en 1 ml de DMF seca con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,01233 ml, 0,07078 mmoles), HBTU (0,01610 g, 0,04247 mmoles) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,009843 ml, 0,07078 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 48 h, la reacción se vertió en HCl acuoso al 10%, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró para proporcionar el material bruto como una película amarilla. La purificación del material bruto sobre gel de sílice, eluyendo con 1% de MeOH/DCM, proporcionó el compuesto del título (6 mg, 34%)

Etapa H: Preparación de ácido 7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Se recogió

7-(4-((4-clorofenetil)carbamoil)-2-metilfenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo (0,0063 g, 0,0125 mmoles) en 0,5 ml de THF y se trató con LiOH acuoso 1,0 molar (0,0250 ml, 0,0250 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se neutralizó con ácido acético y se concentró a vacío. La purificación del material bruto mediante cromatografía de capa fina preparativa, usando 5% de MeOH/DCM con 1% de HOAc como la fase móvil, proporcionó el compuesto del título (2 mg, 38%). MS (apci) m/z = 491,1 (M+H).

Ejemplo 130

Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

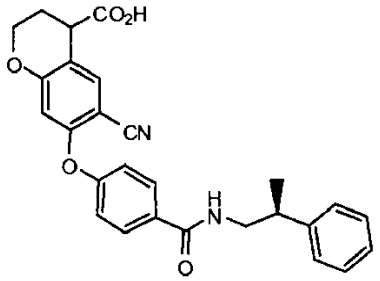


Etapa A: 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: Se trató ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,030 g, 0,0849 mmoles) en 2 ml de diclorometano seco con cloruro de oxalilo (0,0296 ml, 0,340 mmoles), seguido de 1 gota de DMF a temperatura ambiente. Después de 45 minutos, la disolución se concentró a vacío, y el residuo se resuspendió en 2 ml de DCM y se trató con (R)-2-fenilpropan-1-amina (0,0182 ml, 0,127 mmoles), 4-dimetilaminopiridina (0,00104 g, 0,00849 mmoles), y piridina (0,0137 ml, 0,170 mmoles). Después de 12 horas, la reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con HCl acuoso al 10%. La capa diclorometánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 30-50% de acetato de etilo-hexanos proporcionó el compuesto del título (39 mg, 98%) como un sólido.

Etapa B: Ácido 6-ciano-7-(4-((R)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 129, Etapa H, para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 27%) como un aceite. MS (ESI) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 131

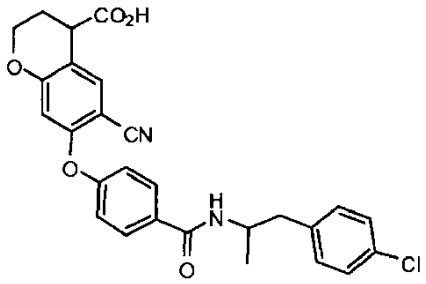
Ácido 6-ciano-7-(4-((S)-2-fenilpropilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 130, etapa A, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por (S)-2-fenilpropan-1-amina, para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 35%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 457,1 (M+H).

Ejemplo 132

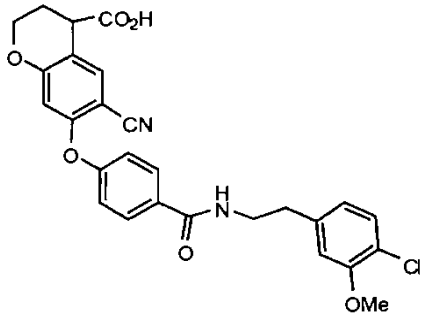
Ácido 7-(4-(1-(4-clorofenil)propan-2-ilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 130, etapa A, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por hidrocloruro de 1-(4-clorofenil)propan-2-amina, para proporcionar el compuesto del título (5 mg, 29%) como un sólido. MS (ESI) m/z = 491,0 (M+H).

Ejemplo 133

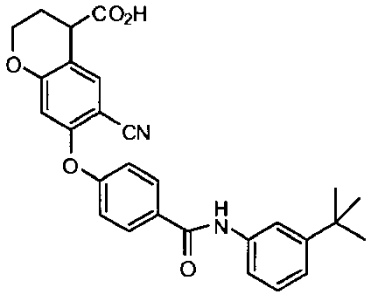
Ácido 7-(4-(4-cloro-3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 130, etapa A, sustituyendo (R)-2-fenilpropan-1-amina por 2-(4-cloro-3-metoxifenil)etanamina, para proporcionar el compuesto del título (12 mg, 50%). MS (ESI) m/z = 507,0 (M+H).

Ejemplo 134

Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico

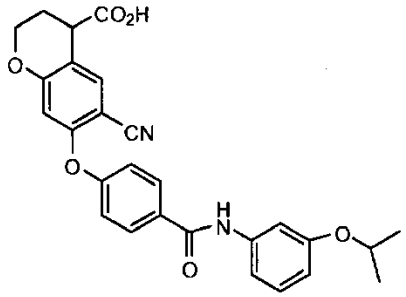


Etapa A: 7-(4-(3-terc-Butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxilato de metilo: Se combinaron ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (90 mg, 0,255 mmoles), 3-terc-butilanilina (38 mg, 0,255 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (43 mg, 0,280 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (25 mg, 0,255 mmoles) en un matraz de fondo redondo y se recogieron en 5 ml de DMF seca. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, y después se vertió en HCl al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se purificó sobre gel de sílice. La elución con un gradiente de 2-5% de metanol-diclorometano proporcionó el compuesto del título (100 mg, 81%).

Etapa B: Ácido 7-(4-(3-terc-butilfenilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico: Preparado según el Ejemplo 129, Etapa H, para proporcionar el compuesto del título (46 mg, 47%) como sólido. MS (apci) m/z = 468,8 (M-H).

Ejemplo 135

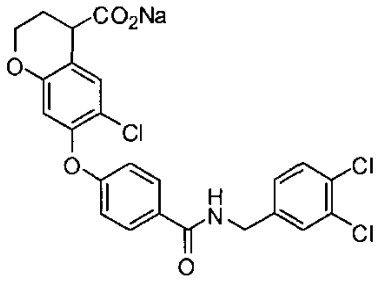
Ácido 6-ciano-7-(4-(3-isopropoxifenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el Ejemplo 134, etapa A, sustituyendo 3-terc-butilanilina por 3-isopropoxianilina, para proporcionar el compuesto del título (53 mg, 56%) como un sólido. MS (apci) m/z = 473,1 (M+H).

Ejemplo 136

6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



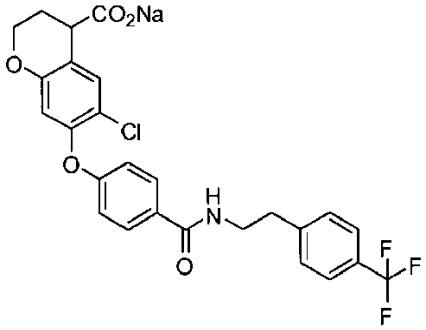
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,5 mg, 0,137 mmoles) en DMF:DCM 1:1 (0,1 M) con 3,4-diclorobencilamina (26,5 mg, 0,150 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,4 mg, 0,164 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,58 mg, 0,0410 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% hasta 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (69,0 mg, 0,129 mmoles, 94,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se hizo reaccionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (69,0 mg, 0,129 mmoles) con hidróxido de sodio 1,0 molar (516 μl, 0,516 mmoles) en una disolución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (542 μl, 0,542 mmoles) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (49,4 mg, 0,0975 mmoles, 75,6% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (49,4 mg, 0,0975 mmoles) 0,1 molar en tetrahidrofurano con metanolato de sodio (195 μl, 0,0975 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorobencilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (51,5 mg, 0,0974 mmoles, 99,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 507,6 (M+2H-Na).

Ejemplo 137

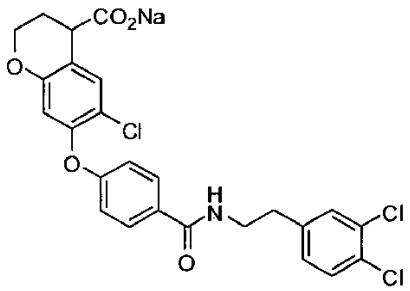
6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(4-trifluorometil-fenil)-etilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (45,0 mg, 0,0830 mmoles, 94,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 518,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 138

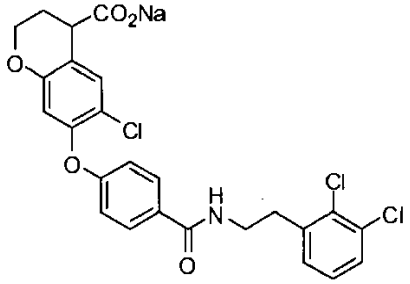
6-Cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-diclorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (81,1 mg, 0,149 mmoles, 99,6% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 522,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 139

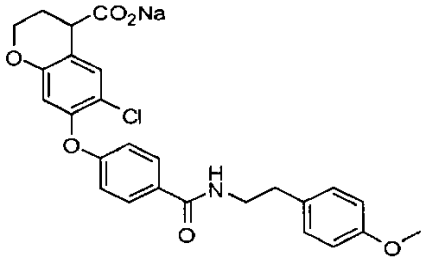
6-Cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,3-diclorofenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,3-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (43,0 mg, 0,0792 mmoles, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 140

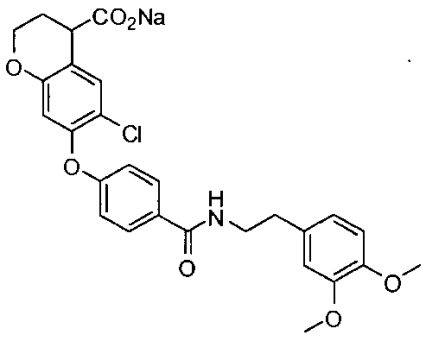
6-Cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 4-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,0972 mmoles, 99,3% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 482,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 141

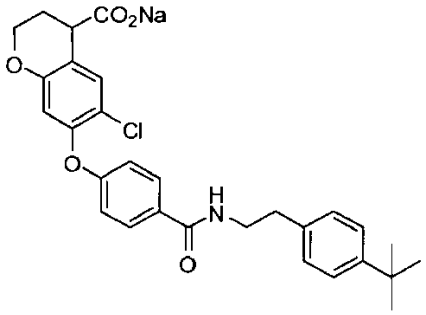
6-Cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 3,4-dimetoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (52,0 mg, 0,0974 mmoles, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 142

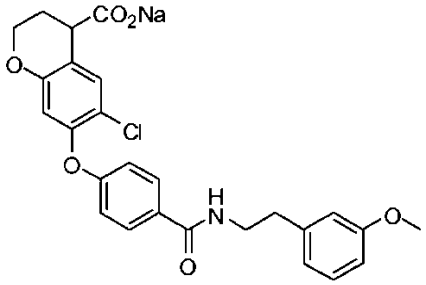
7-(4-(4-terc-Butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 2(-4-terc-butilfenil)etilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 7-(4-(4-terc-butilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio (36,0 mg, 0,0679 mmoles, 97,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 508,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 143

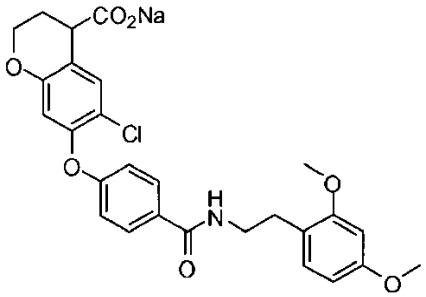
6-Cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metoxifenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (54,0 mg, 0,107 mmoles, 98,9% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 481,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 144

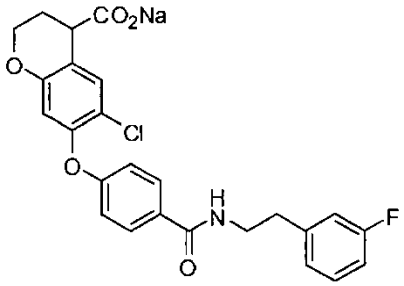
6-Cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (34,0 mg, 0,0637 mmoles, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 511,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 145

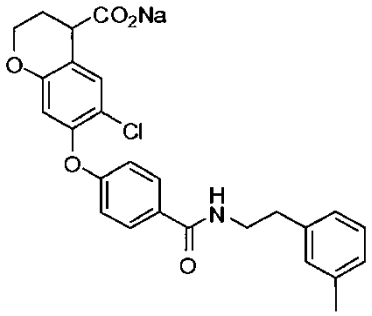
6-Cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 3-fluorofenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,7 mg, 0,0996 mmoles, 98,5% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 146

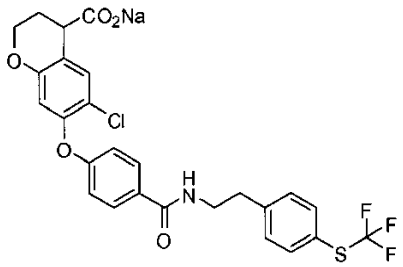
6-Cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 136, sustituyendo 3-metilfenetilamina por 3,4-diclorobencilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-metilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (49,0 mg, 0,100 mmoles, 99,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 466,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 147

6-Cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina: Se calentó a reflujo 4-(trifluorometiltio)fenilacetonitrilo (183,4 mg, 0,844 mmoles), 0,3 molar en THF, y después se trató con complejo de borano-sulfuro de metilo (88,09 μl, 0,929 mmoles). Después de 1 hora de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y después se trató gota a gota con ácido clorhídrico 5,0 molar (607,9 μl, 3,040 mmoles). La mezcla de reacción se calentó entonces a reflujo durante 30 minutos adicionales. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0ºC, y después se trató con hidróxido de sodio 1,0 molar (4644 μl, 4,644 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con carbonato de potasio en polvo al 98%, se filtró, se concentró, y se secó durante un minuto a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (170,7 mg, 0,772 mmoles, 91,2% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

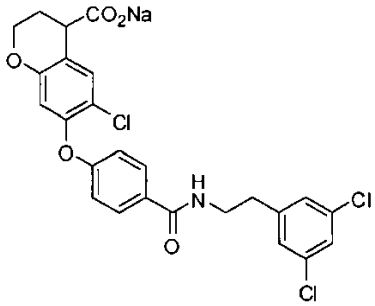
Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (50,7 mg, 0,137 mmoles), en DCM:DMF 1:1 (0,1 M), con 2-(4-(trifluorometiltio)fenil)etanamina (32,7 mg, 0,148 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,0 mg, 0,161 mmoles), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,49 mg, 0,0404 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (26,1 mg, 0,202 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 16 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% hasta 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (73,3 mg, 0,126 mmoles, 93,9% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se hizo reaccionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (73,3 mg, 0,126 mmoles) con hidróxido de sodio 1,0 molar (506 μl, 0,506 mmoles) en una disolución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (531 μl, 0,531 mmoles) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (58,7 mg, 0,106 mmoles, 84,2% de rendimiento) como un sólido.

Etapa D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio) fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (58,7 mg, 0,106 mmoles), 0,1 molar en tetrahidrofurano, con metanolato de sodio (213 μl, 0,106 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(4-(trifluorometiltio)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (60,0 mg, 0,105 mmoles, 98,3% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 552,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 148

6-Cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)acetonitrilo: Se trató cloruro de 3,5-diclorobencilo (315,6 mg, 1,615 mmoles), 0,2 molar en DMSO, con cianuro de sodio (158,2 mg, 3,229 mmoles) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de 24 horas, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró

para proporcionar el compuesto del título (155,5 mg, 0,836 mmoles, 51,8% de rendimiento) como un aceite rojo oscuro.

Etapa B: Preparación de 2-(3,5-diclorofenil)etanamina: Se calentó a reflujo 2-(3,5-diclorofenil)acetonitrilo (155,5 mg, 0,836 mmoles), 0,3 molar en THF, y después se trató con complejo de Borano-sulfuro de metilo (87,20 μl, 0,919 mmoles). Después de 1 hora de reflujo, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y después se trató gota a gota con ácido clorhídrico 5,0 molar (601,8 μl, 3,009 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos adicionales. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0ºC y se trató con hidróxido de sodio 1,0 molar (4597 μl, 4,597 mmoles). La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico y se repartió con agua desionizada. La capa orgánica se secó con carbonato de potasio en polvo al 98%, se filtró, se concentró, y se secó durante un minuto a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (135,2 mg, 0,7113 mmoles, 85,1% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

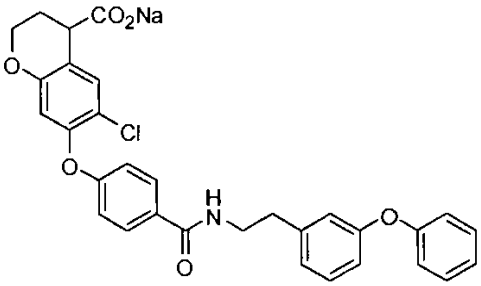
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (54,2 mg, 0,144 mmoles), en DCM:DMF 1:1 (0,1 M), con 2-(3,5-diclorofenil)etanamina (30,1 mg, 0,158 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (33,1 mg, 0,173 mmoles), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,87 mg, 0,0432 mmoles), y N,N-diisopropiletilamina (27,9 mg, 0,216 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% hasta 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (76,4 mg, 0,139 mmoles, 96,8% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se hizo reaccionar 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (76,4 mg, 0,139 mmoles) con hidróxido de sodio 1,0 molar (557 μl, 0,557 mmoles) en una disolución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (585 μl, 0,585 mmoles), y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (72,5 mg, 0,115 mmoles, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (60,0 mg, 0,115 mmoles), 0,1 molar en tetrahidrofurano, con metanolato de sodio (230 μl, 0,115 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1 y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (62,0 mg, 0,114 mmoles, 99,1% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 521,9 (M+2H-Na)

Ejemplo 149

6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (51,6 mg, 0,137 mmoles), en DCM:DMF 1:1 (0,1 M), con 3-fenoxifenetilamina (32,1 mg, 0,151 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (31,5 mg, 0,164 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,59 mg, 0,0411 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 24 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% hasta 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (71,6 mg, 0,125 mmoles, 91,4% de rendimiento) como un sólido blanco.

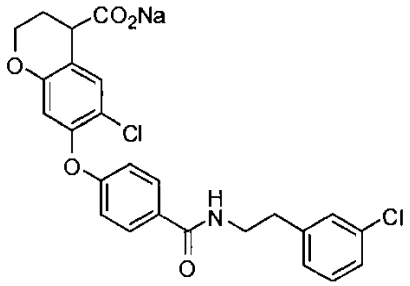
Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se hizo reaccionar 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (71,6 mg, 0,125 mmoles) con hidróxido de sodio 1,0 molar (501 μl, 0,501 mmoles) en una disolución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (526 μl, 0,526 mmoles) y se

repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (56,4 mg, 0,104 mmoles, 82,8% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (56,4 mg, 0,104 mmoles), 0,1 molar en tetrahidrofurano, con metanolato de sodio (207 μl, 0,104 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1, y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (58,0 mg, 0,102 mmoles, 98,8% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 543,9 (M+2H-Na).

Ejemplo 150

6-Cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



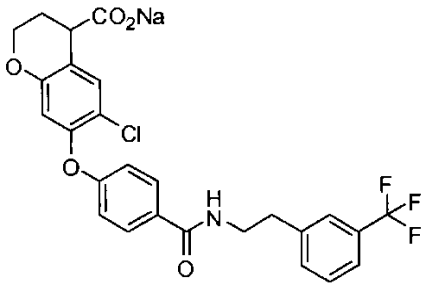
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Se trató secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1) (48,8 mg, 0,130 mmoles), en DCM:DMF 1:1 (0,1 M), con 2-(3-clorofenil)etilamina (22,2 mg, 0,143 mmoles), hidrocloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (29,8 mg, 0,155 mmoles), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (5,29 mg, 0,0389 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 48 horas, la reacción se aplicó directamente a una columna de gel de sílice y se eluyó con un gradiente (15% hasta 60%) de acetato de etilo-hexanos para proporcionar el compuesto del título (61,1 mg, 0,119 mmoles, 91,7% de rendimiento) como un sólido blanco.

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se hizo reaccionar 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (61,1 mg, 0,119 mmoles) con hidróxido de sodio 1,0 molar (475 μl, 0,475 mmoles) en una disolución de THF:etanol 3:1 (0,05 M). Después de 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con ácido clorhídrico 1,0 molar (499 μl, 0,499 mmoles) y se repartió entre cloruro de sodio acuoso saturado. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró, se concentró, y se secó a alto vacío para proporcionar el compuesto del título (40,2 mg, 0,0827 mmoles, 69,6% de rendimiento) como un sólido.

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: Se trató ácido 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40,2 mg, 0,0827 mmoles), 0,1 molar en tetrahidrofurano, con metanolato de sodio (165 μl, 0,0827 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 20 minutos, el disolvente se eliminó a vacío. El sólido resultante se recogió en acetato de etilo y se concentró a vacío. El sólido se recogió en diclorometano-hexanos 4:1, y se concentró a vacío y se secó a alto vacío para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (42,0 mg, 0,0826 mmoles, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 486,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 151

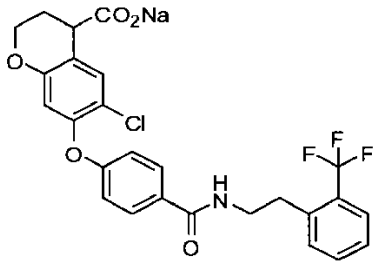
6-Cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(3-trifluorometilfenil)-etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(3-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (54,0 mg, 0,0997 mmoles, 99,0% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 517,8 (M+2H-Na).

Ejemplo 152

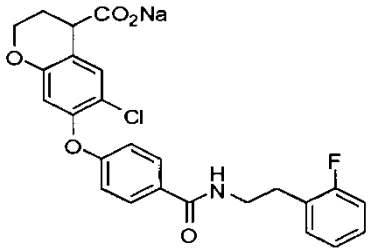
6-Cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 150, sustituyendo 2-(2-trifluorometilfenil)etilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (55,0 mg, 0,101 mmoles, 101% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 520,0 (M+2H-Na).

Ejemplo 153

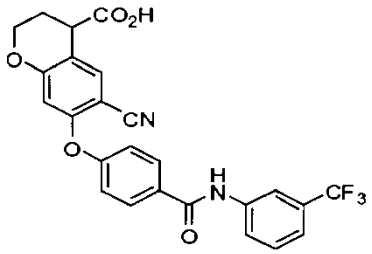
6-Cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el Ejemplo 150, sustituyendo 2-fluorofenetilamina por 2-(3-clorofenil)etilamina, para proporcionar 6-cloro-7-(4-(2-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (47,0 mg, 0,0956 mmoles, 100% de rendimiento) como un sólido. MS (apci) m/z = 470,1 (M+2H-Na).

Ejemplo 154

Ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico

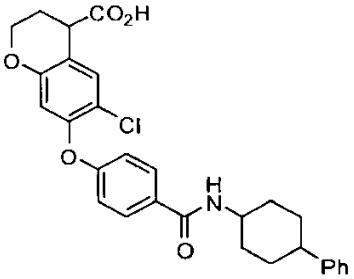


Etapa A: Preparación de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo: A una disolución de ácido 4-(6-ciano-4-(metoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,1415 mmoles) en diclorometano (0,7 ml) y *N*,*N*-dimetilformamida (1 gota) se añadió dicloruro de oxalilo (0,01358 ml, 0,1557 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 3-(trifluorometil)anilina (0,01944 ml, 0,1557 mmoles) y trietilamina (0,04339 ml, 0,3113 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días . La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con diclorometano y se agitó con gel de sílice funcionalizado con amina-3 en exceso durante 30 minutos, después se filtró y se concentró. El material bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con 25% de EtOAc en hexanos, para producir 19 mg del compuesto del título (27% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-ciano-7-(4-(3-(trifluorometil)fenilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de metilo (0,019 g, 0,0383 mmoles) en THF/metanol 3:1 (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,0459 ml, 0,0459 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró y se repartió entre EtOAc y HCl diluido en agua. El acuoso se extrajo una vez con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con ácido diclorometano/metanol/acético 95:5:1, para producir 10 mg del compuesto del título (54,2% de rendimiento). MS (apci) m/z = 480,8 (M+H).

Ejemplo 155

Ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (mezcla de isómeros cis y trans)



Etapa A: Preparación de oxima de 4-fenilciclohexanona: A una disolución de 4-fenilciclohexanona (1,50 g, 8,609 mmoles) en etanol al 95% (20 ml) se añadió hidroxilamina al 50% en agua (5,276 ml, 86,09 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y el producto se precipitó mediante la adición lenta de agua. Los sólidos se recogieron vía filtración para producir 1,0 g del compuesto del título (61,38% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-fenilciclohexanamina: A una disolución de oxima de 4-fenilciclohexanona (0,310 g, 1,64 mmoles) en THF (3 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio 1M en THF (3,44 ml, 3,44 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua (0,131 ml), NaOH 1M (0,131 ml) y más agua (0,393 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró para producir 100 mg del compuesto del título (34,8% de rendimiento) como una mezcla 1:1 de isómeros *cis* y *trans*.

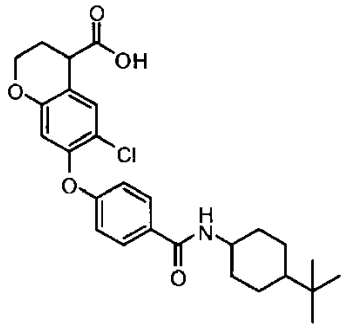
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (2 isómeros): A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0899 g, 0,238 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00291 g, 0,0238 mmoles), y (1R,4R)-4-fenilciclohexanamina (0,0627 g, 0,358 mmoles) en DMF (1,25 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0549 g, 0,286 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, bicarbonato de sodio saturado, y cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal desde 5% hasta 50% de EtOAc en hexanos, para producir dos isómeros del producto. El primer isómero que eluye se recogió y se denominó isómero 1 (27 mg). El segundo isómero que eluye se denominó isómero 2 (32 mg). Las configuraciones relativas de cada uno de estos isómeros no se determinaron.

Etapa D(1): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 1: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 1 (0,027 g, 0,051 mmoles), en THF/metanol 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,11 ml, 0,11 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 26 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Etapa D(2): Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, isómero 2: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo, isómero 2 (0,032 g, 0,060 mmoles), en THF/metanol 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,13 ml, 0,13 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 30 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Ejemplo 156

Ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico

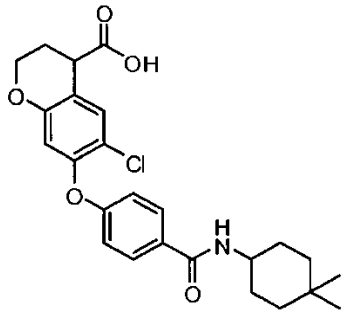


Etapa A: Preparación de 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,154 g, 0,409 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00499 g, 0,0409 mmoles), y 4-*terc*-butilciclohexanamina (0,0875 ml, 0,490 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0940 g, 0,490 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-70% de EtOAc en hexanos, para producir 37 mg del compuesto del título (18% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico: A una disolución de 7-(4-(4-*terc*-butilciclohexilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,037 g, 0,072 mmoles) en THF/metanol 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,15 ml, 0,15 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, y el residuo se diluyó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 32 mg del compuesto del título (91% de rendimiento). MS (apci) m/z = 486,1 (M+H).

Ejemplo 157

Ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Etapa A: Preparación de oxima de 4,4-dimetilciclohexanona: A una disolución de 4,4-dimetilciclohexanona (0,511 g, 4,049 mmoles) en etanol al 95% (20 ml) se añadió hidroxilamina al 50% en agua (2,481 ml, 40,49 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y el producto se precipitó mediante adición de agua. Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío para producir 202 mg del compuesto del título (35% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de hidrocloruro de 4,4-dimetilciclohexanamina: A una disolución de oxima de 4,4-dimetilciclohexanona (0,204 g, 1,44 mmoles) en THF (3 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio 1M en THF (3,03 ml, 3,03 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, y se añadieron agua (0,115 ml), hidróxido de sodio 1M (115 ml), y más agua (0,345 ml). La reacción se agitó durante 15 minutos y se filtró. El filtrado se lavó con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto bruto se trató con cloruro de hidrógeno 5M en dioxano, se dejó agitar durante 10 minutos, y se concentró para producir 60 mg del compuesto del título (25,4% de rendimiento).

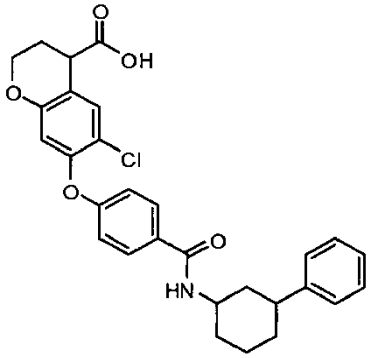
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,0921 g, 0,244 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00299 g, 0,0244 mmoles), trietilamina (0,0511 ml, 0,367 mmoles), e hidrocloruro de 4,4-

dimetilciclohexanamina (0,060 g, 0,367 mmoles) en DMF (1,5 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0562 g, 0,293 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-70% de EtOAc en hexanos, para producir 56 mg del compuesto del título (47,2% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4,4-dimetilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,056 g, 0,12 mmoles) en THF/EtOH 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,24 ml, 0,24 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se concentró, y el residuo se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1M. La reacción se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir 42 mg del compuesto del título (80% de rendimiento). MS (apci) m/z = 458,1 (M+H).

Ejemplo 158

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



Etapa A: Preparación de 3-fenilciclohexanona: A una disolución de ácido fenilborónico (0,630 g, 5,17 mmoles) y 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (0,0193 g, 0,0310 mmoles) en dioxano/agua 10:1 (2,5 ml) se añadió acetilacetonatobis(etilen)rodio(I) (0,00800 g, 0,0310 mmoles), y la reacción se desgasificó con argón. A esto se añadió ciclohex-2-enona (0,100 ml, 1,03 mmoles), y la reacción se calentó hasta 120ºC durante 16 horas en un vial con tapón de rosca. La reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-50% de EtOAc en hexanos, para producir 60 mg del compuesto del título (33,3% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de oxima de 3-fenilciclohexanona: A una disolución de 3-fenilciclohexanona (0,060 g, 0,3444 mmoles) en etanol al 95% (2 ml) se añadió hidroxilamina al 50% en agua (0,2110 ml, 3,444 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir 60 mg del compuesto del título (92,07% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 3-fenilciclohexanamina: A una disolución de oxima de 3-fenilciclohexanona (0,060 g, 0,32 mmoles) en THF (2 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio 1M en THF (0,67 ml, 0,67 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron secuencialmente agua (0,0254 ml), hidróxido de sodio 1M (0,0254 ml), y más agua (0,0762 ml), y la reacción se agitó durante 15 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró para producir 41 mg del compuesto del título (74% de rendimiento).

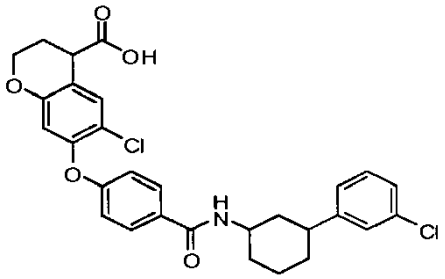
Etapa D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (83,9 mg, 0,223 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (2,72 mg, 0,0223 mmoles), y 3-fenilciclohexanamina (41 mg, 0,234 mmoles) en DMF (1,2 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (47,0 mg, 0,245 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1 para producir 58 mg del compuesto del título (48,7% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución

de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (58 mg, 0,11 mmoles) en THF/etanol 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (228 μl, 0,23 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró y después se acidificó con HCl 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 55 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Ejemplo 159

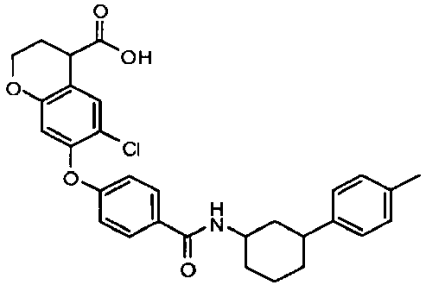
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 537,8 (M+H).

Ejemplo 160

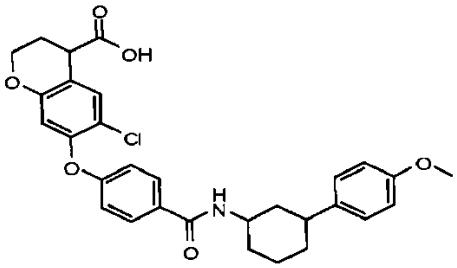
Ácido 6-cloro-7-(4-3-(4-metilfenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 520,1 (M+H).

Ejemplo 161

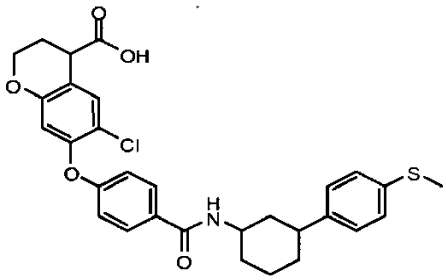
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 536,1 (M+H).

Ejemplo 162

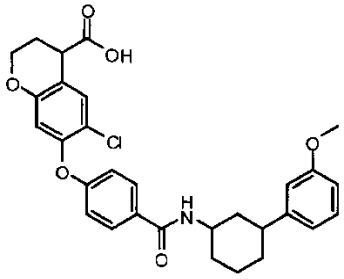
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 552,0 (M+H).

Ejemplo 163

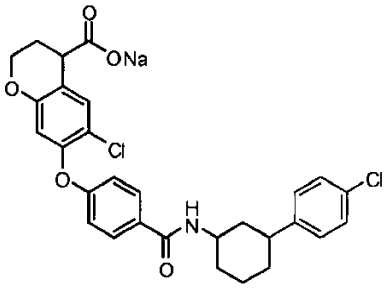
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-metoxifenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico. MS (apci) m/z = 536,0 (M+H).

Ejemplo 164

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

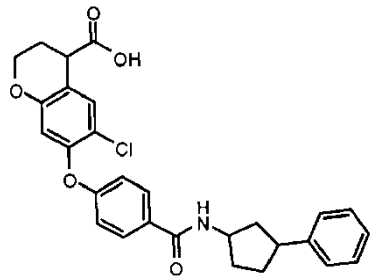


Etapas A-E: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido fenilborónico.

Etapa F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil) ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,032 g, 0,0592 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,121 ml, 0,0604 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró para producir 33 mg del compuesto del título (99,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 540,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 165

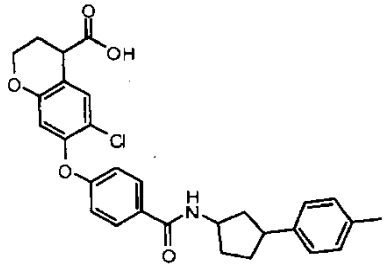
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 492,1 (M+H).

Ejemplo 166

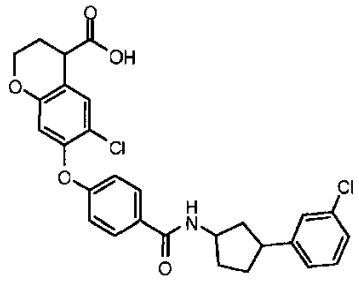
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-p-tolilciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metilfenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M+H).

Ejemplo 167

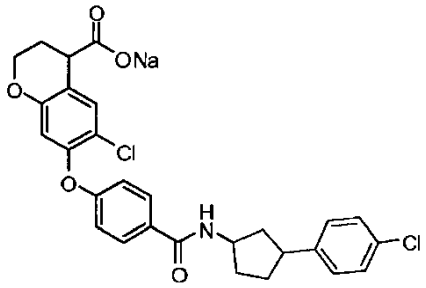
Ácido 6-cloro-7-(4-(3-(3-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-clorofenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M+H).

Ejemplo 168

6-Cloro-7-(4-(3-(4-clorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio

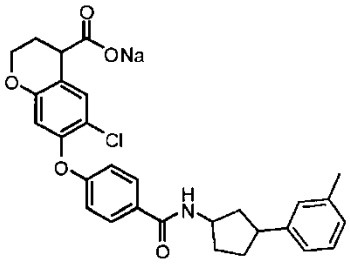


Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-clorofenilborónico por ácido fenilborónico, y

sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 526,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 169

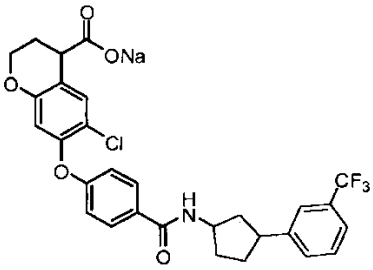
6-Cloro-7-(4-(3-(3-metilfenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-metilfenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 506,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 170

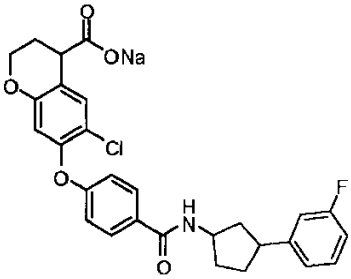
6-Cloro-7-(4-(3-(3-(trifluorometil)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo el reactivo ácido 3-(trifluorometil)fenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 560,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 171

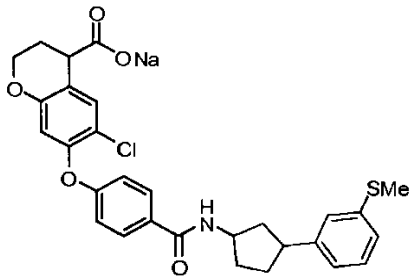
6-Cloro-7-(4-(3-(3-fluorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-fluorofenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 510,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 172

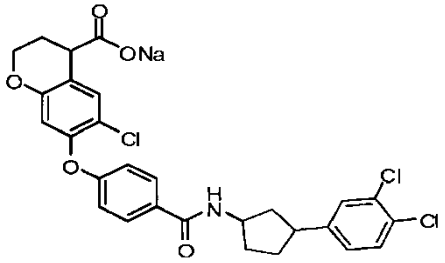
6-Cloro-7-(4-(3-(3-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 173

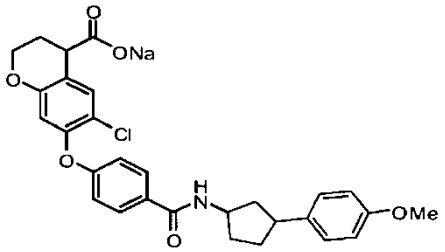
6-Cloro-7-(4-(3-(3,4-diclorofenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 3,4-diclorofenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 560,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 174

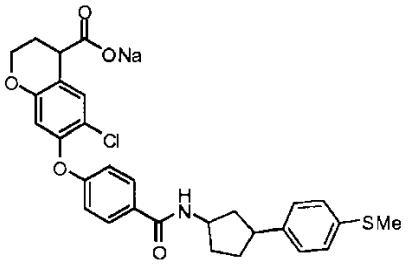
6-Cloro-7-(4-(3-(4-metoxifenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-metoxifenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 522,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 175

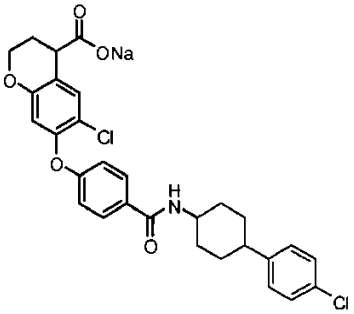
6-Cloro-7-(4-(3-(4-(metiltio)fenil)ciclopentilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 158, sustituyendo ácido 4-(metiltio)fenilborónico por ácido fenilborónico, y sustituyendo ciclopenten-2-ona por ciclohexen-2-ona. MS (apci) m/z = 538,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 176

6-Cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo: A una disolución de ácido 4-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxílico (1,01 g, 4,231 mmoles) y trietilamina (0,5897 ml, 4,231 mmoles) en *terc*-butanol (22 ml) se añadió fosforazidato de difenilo (0,9147 ml, 4,231 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-50% de EtOAc en hexanos, para producir 760 mg del compuesto del título (57% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina: A una disolución de 4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamato de *terc*-butilo (0,760 g, 2,45 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, y se añadió NaOH 1M hasta que el pH fue >13. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 371 mg del compuesto del título (72,1% de rendimiento).

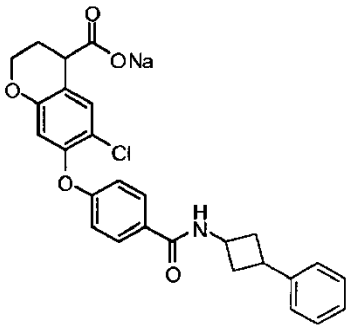
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,0016 g, 0,013 mmoles), y 4-(4-clorofenil)ciclohexanamina (0,042 g, 0,20 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir 65 mg del compuesto del título (86% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una suspensión de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,065 g, 0,11 mmoles) en THF/etanol 3:1 (1 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,24 ml, 0,24 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 45 mg del compuesto del título (73% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una suspensión de ácido 6-cloro-7-(4-(4-(4-clorofenil)ciclohexilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,045 g, 0,0833 mmoles) en THF/metanol 1:1 (5 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,170 ml, 0,0849 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 semanas, y después se concentró para producir 47 mg del compuesto del título (100% de rendimiento). MS (apci) m/z = 562,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 177

6-Cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de oxima de 3-fenilciclobutanona: A una disolución de 3-fenilciclobutanona (0,198 g, 1,354 mmoles) en etanol al 95% (7 ml) se añadió hidroxilamina al 50% en agua (0,8300 ml, 13,54 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir 167 mg del compuesto del título (76,49% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 3-fenilciclobutilamina: A una disolución de oxima de 3-fenilciclobutanona (0,167 g, 1,04 mmoles) en THF (5 ml) se añadió hidruro de litio y aluminio 1M en THF (2,18 ml, 2,18 mmoles) gota a gota durante 3 minutos. La reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron agua (0,083 ml), hidróxido de sodio 1M (0,083 ml), y más agua (0,248 ml), y la reacción se agitó 30 minutos adicionales. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con THF. Los filtrados se combinaron y se concentraron para producir 101 mg del compuesto del título (66,2% de rendimiento).

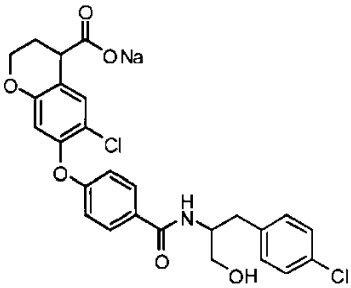
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de 3-fenilciclobutanamina (0,101 g, 0,686 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,129 g, 0,343 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,00838 g, 0,0686 mmoles), e hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0789 g, 0,412 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-70% de EtOAc en hexanos, para producir 86 mg del compuesto del título (49,5% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,086 g, 0,17 mmoles) en THF/etanol 3:1 (4 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,36 ml, 0,36 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, y se concentraron para producir 67 mg del compuesto del título (82% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(3-fenilciclobutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,067 g, 0,140 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,294 ml, 0,147 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró para producir 70 mg del compuesto del título (99,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 471,1 (M-Na+2H).

Ejemplo 178

6-Cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,100 g, 0,2654 mmoles) en

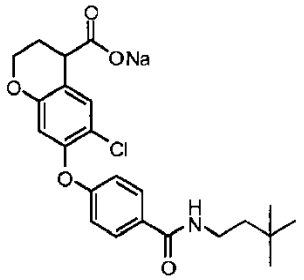
diclorometano (1,5 ml) y DMF (1 gota) se añadió dicloruro de oxalilo (0,02778 ml, 0,3185 mmoles), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,1112 ml, 0,6370 mmoles) y 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol (0,06405 g, 0,3450 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con 25-100% de EtOAc en hexanos, para producir 111 mg del compuesto del título (76,82% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,111 g, 0,204 mmoles) en THF/etanol 3:1 (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,428 ml, 0,428 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. Se concentró y después se recogió en agua. Después se acidificó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 87 mg del compuesto del título (82,6% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(1-(4-clorofenil)-3-hidroxipropan-2-ilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,087 g, 0,168 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,354 ml, 0,177 mmoles), y la reacción se agitó durante 2 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente para producir 87 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,9 (M-Na+2H).

Ejemplo 179

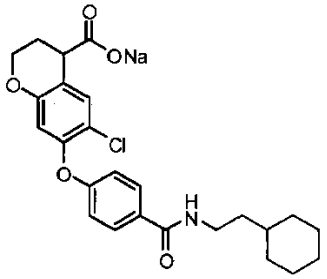
6-Cloro-7-(4-(3,3-dimetilbutilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 178, sustituyendo 3,3-dimetilbutan-1-amina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol. MS (apci) m/z = 432,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 180

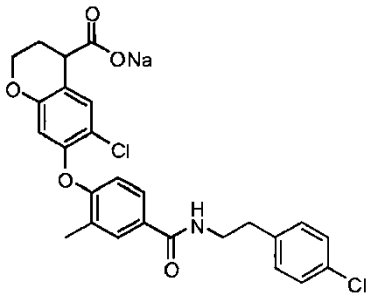
6-Cloro-7-(4-(2-ciclohexiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 178, sustituyendo hidrocloruro de 2-ciclohexanamina por 2-amino-3-(4-clorofenil)propan-1-ol, e incrementando la cantidad de N-etil-N-isopropilpropan-2-amina usada en la Etapa A desde 2,2 equivalentes hasta 3,5 equivalentes. MS (apci) m/z = 458,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 181

6-Cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida: A una suspensión de ácido 4-bromo-3-metilbenzoico (0,500 g, 2,325 mmoles) en diclorometano (10 ml) y DMF (1 gota) se añadió dicloruro de oxalilo (0,2231 ml, 2,558 mmoles), y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,8934 ml, 5,115 mmoles) y 2-(4-clorofenil)etanamina (0,3557 ml, 2,558 mmoles), y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó mediante recristalización en EtOAc y hexanos para producir 400 mg del compuesto del título (48,78% de rendimiento).

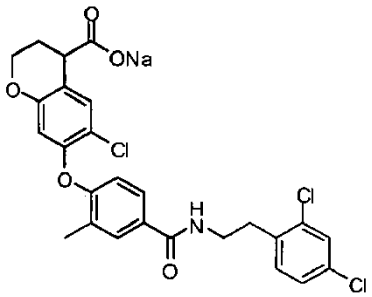
Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de 4-bromo-N-(4-clorofenetil)-3-metilbenzamida (0,0831 g, 0,236 mmoles), 6-cloro-7-hidroxicroman-4-carboxilato de etilo (0,050 g, 0,195 mmoles), y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,0104 g, 0,101 mmoles) en dioxano (1 ml) desgasificado con argón se añadió carbonato de cesio (0,133 g, 0,409 mmoles) y cloruro de cobre (I) (0,0100 g, 0,101 mmoles). La reacción se cerró herméticamente en un vial con tapón de rosca y se calentó hasta 100ºC durante 16 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, después se cargó directamente sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-70% de EtOAc en hexanos, para producir 22 mg del compuesto del título (21% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,022 g, 0,042 mmoles) en THF/etanol 3:1 (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,087 ml, 0,087 mmoles). La reacción se agitó toda la noche y después se concentró. El residuo se recogió en agua y se acidificó con ácido clorhídrico 1M y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. El material bruto se purificó mediante cromatografía de capa fina preparativa, eluyendo con diclorometano/metanol/ácido acético glacial 95:5:1, para producir 11 mg del compuesto del título (53% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxílico (0,011 g, 0,0220 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5 M en metanol (0,0462 ml, 0,0231 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró, y el residuo se diluyó con diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente para producir 11 mg del compuesto del título (95,8% de rendimiento). MS (apci) m/z = 500,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 182

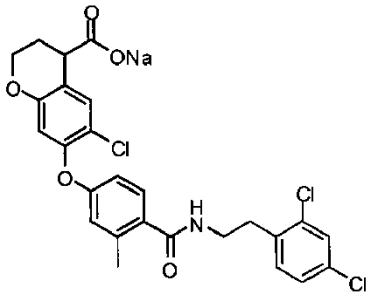
6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-2-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 181, sustituyendo 2-(2,4-diclorofenil)etanamina por 2-(4-clorofenil)etanamina. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 183

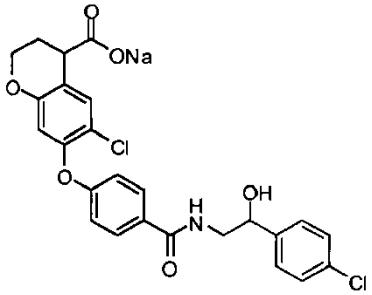
6-Cloro-7-(4-(2,4-diclorofenetilcarbamoil)-3-metilfenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 181, sustituyendo ácido 4-bromo-2-metilbenzoico por ácido 4-bromo-3-metilbenzoico. MS (apci) m/z = 534,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 184

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



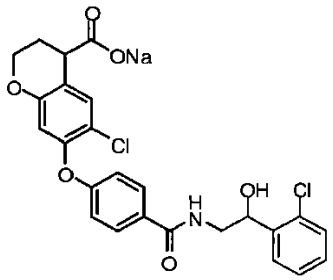
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,050 g, 0,13 mmoles), hidrocloruro de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol (0,033 g, 0,16 mmoles), N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,030 ml, 0,17 mmoles), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,018 g, 0,13 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,031 g, 0,16 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido cítrico al 10%, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. Se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, usando un gradiente lineal de 25-100% de EtOAc/hexanos, para producir 56 mg del compuesto del título (80% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,056 g, 0,11 mmoles) en una disolución de THF/etanol 3:1 (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,22 ml, 0,22 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 46 mg del compuesto del título (87% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,046 g, 0,092 mmoles) en metanol (1 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,18 ml, 0,092 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente para producir 46 mg del compuesto del título (96% de rendimiento). MS (apci) m/z = 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 185

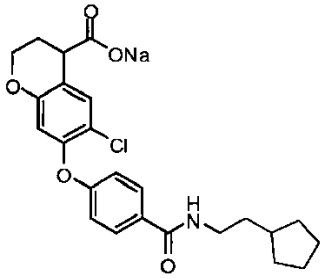
6-Cloro-7-(4-(2-(2-clorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 184, sustituyendo hidrocloruro de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol por hidrocloruro de 2-amino-1-(2-clorofenil)etanol. MS (apci) m/z = 501,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 186

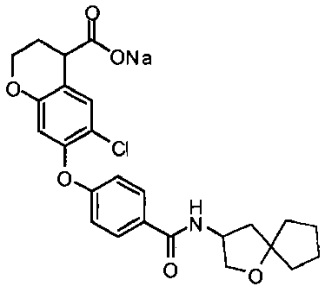
6-Cloro-7-(4-(2-ciclopentiletilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 184, sustituyendo hidrocloruro de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol por 2-ciclopentiletanamina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 444,2 (M-Na+2H).

Ejemplo 187

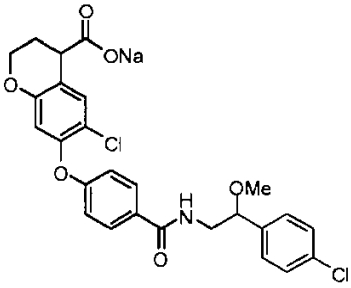
7-(4-(1-Oxaespiro[4.4]nonan-3-ilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio



Preparado según el método del Ejemplo 184, sustituyendo hidrocloruro de 2-amino-1-(4-clorofenil)etanol por 1-oxaespiro[4,4]nonan-3-amina y omitiendo N-etil-N-isopropilpropan-2-amina. MS (apci) m/z = 472,0 (M-Na+2H).

Ejemplo 188

6-Cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de [*N*-[(*p*-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano: A una disolución de 4-nitrobencenosulfonamida (0,628 g, 3,10 mmoles) e hidróxido de potasio (0,410 g, 6,21 mmoles) en MeOH (10 ml) a 0ºC se añadió diacetato de yodobenceno (1,00 g, 3,10 mmoles), y la reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y agitar durante 4 horas. La reacción se filtró, y los sólidos se lavaron con agua y se secaron a presión reducida para producir 980 mg del compuesto del título (78,1% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 2-(4-clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina: A una suspensión de 1-cloro-4-vinilbenceno (0,1195 ml, 0,9957 mmoles), hexafluorofosfato de tetraquis(acetonitrilo)cobre (I) (0,01856 g, 0,04979 mmoles), y tamices moleculares de 4 ángstrom (300 mg) en acetonitrilo seco (2,5 ml) desgasificado con argón se añadió [*N*-[(*p*-nitrofenil)sulfonil]imino]fenilyodinano (0,6037 g, 1,494 mmoles) en porciones durante 2 horas como un sólido. Se agitó toda la noche bajo argón, después se cargó directamente sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 2-30% de EtOAc en hexanos, para producir 276 mg del compuesto del título (81,8% de rendimiento).

Etapa C: Preparación de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida: Se disolvió 2-(4-clorofenil)-1-(4-nitrofenilsulfonil)aziridina (0,276 g, 0,815 mmoles) en 8 ml de metanol y 4 ml de diclorometano. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días, y después se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-50% de EtOAc en hexanos, para producir 231 mg del compuesto del título (76,5% de rendimiento).

Etapa D: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de *terc*-butilo: Una disolución de N-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietil)-4-nitrobencenosulfonamida (0,231 g, 0,6230 mmoles), bencenotiol (0,1910 ml, 1,869 mmoles), y carbonato de potasio (0,3444 g, 2,492 mmoles) en acetonitrilo/DMSO 49:1 (15 ml) se calentó hasta 50ºC durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,6798 g, 3,115 mmoles). La reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró, y el material bruto se cargó directamente sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-40% de EtOAc en hexanos, para producir 129 mg del compuesto del título (72,46% de rendimiento).

Etapa E: Preparación de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina: A una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamato de terc-butilo (0,129 g, 0,451 mmoles) en diclorometano (5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (5 ml), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se concentró y se recogió en agua. Se añadió hidróxido de sodio (1M) hasta que el pH fue >13. La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 71 mg del compuesto del título (84,7% de rendimiento).

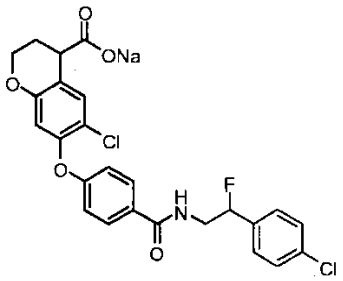
Etapa F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de 2-(4-clorofenil)-2-metoxietanamina (0,071 g, 0,38 mmoles), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,060 g, 0,16 mmoles), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,022 g, 0,16 mmoles) en DMF (1 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,037 g, 0,19 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se cargó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-70% de EtOAc en hexanos, para producir 67 mg del compuesto del título (77% de rendimiento).

Etapa G: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,067 g, 0,12 mmoles) en THF/etanol 3:1 (2 ml) se añadió hidróxido de sodio 1M (0,26 ml, 0,26 mmoles). La reacción se agitó durante 16 horas, y después se concentró, se diluyó con agua, y se acidificó con ácido clorhídrico 1M. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 56 mg del compuesto del título (88% de rendimiento).

Etapa F: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-metoxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,056 g, 0,108 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5M en metanol (0,228 ml, 0,114 mmoles), y la reacción se agitó durante 16 horas. La reacción se concentró, y el residuo se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró para producir 56 mg del compuesto del título (95,9% de rendimiento). MS (apci) m/z = 515,8 (M-Na+2H).

Ejemplo 189

6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio



Etapa A: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo: A una disolución de 2,4-diclorobenzaldehído (1,00 g, 5,71 mmoles) en trimetilsilanocarbonitrilo puro (7,62 ml, 57,1 mmoles) se añadió yoduro de cinc (II) (0,0912 g, 0,286 mmoles). La reacción se agitó durante 3 horas, después se diluyó con EtOAc y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado y una vez con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir 1,57 g del compuesto del título (100% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo: A una disolución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-(trimetilsililoxi)acetonitrilo (1,57 g, 5,73 mmoles) en diclorometano (20 ml) en argón a -78ºC se añadió trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,51 ml, 11,5 mmoles) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a esta temperatura durante 20 minutos, después se calentó hasta 0ºC y se dejó agitar durante 30 minutos adicionales. La reacción se vertió en una mezcla de agua con hielo y bicarbonato de sodio saturado y se dejó agitar durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con éter dos veces, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 1,05 g del compuesto del título (89% de rendimiento).

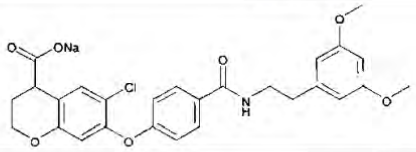
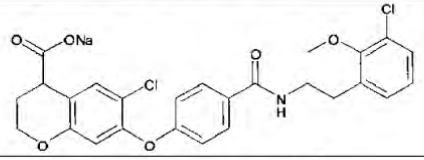
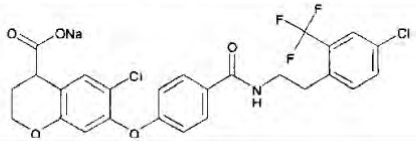
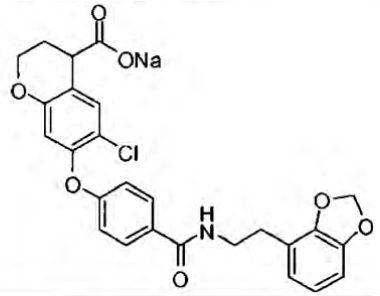
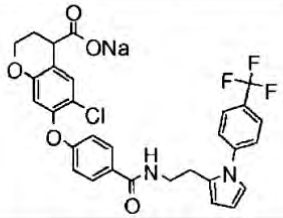
Etapa C: Preparación de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina: A una disolución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroacetonitrilo (0,263 g, 1,29 mmoles) en THF (2 ml) se añadió complejo de borano-DMS (0,134 ml, 1,42 mmoles), y la reacción se calentó a reflujo en argón por durante hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se añadieron 0,4 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó de nuevo a reflujo durante 30 minutos, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se trató con hidróxido de sodio 1M hasta que el pH alcanzó 13. La reacción se extrajo tres veces con éter, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre carbonato de potasio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 217 mg del compuesto del título (80,9% de rendimiento).

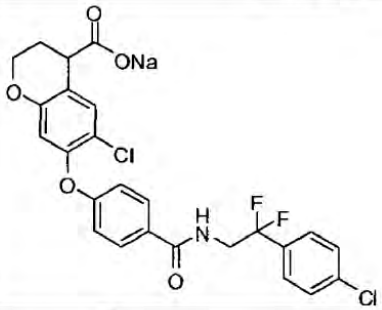
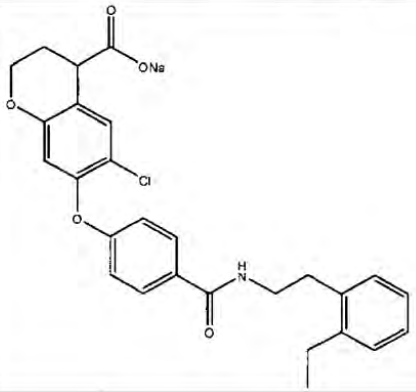
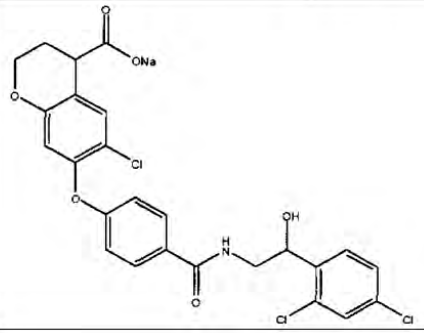
Etapa C: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución de 2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetanamina (0,126 g, 0,606 mmoles), ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (0,114 g, 0,303 mmoles), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,0412 g, 0,303 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,0697 g, 0,363 mmoles. La reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc y se lavó con ácido clorhídrico 1M, con bicarbonato de sodio saturado, y con cloruro de sodio saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El material bruto se purificó sobre un sistema Biotage SP1, eluyendo con un gradiente lineal de 5-50% de EtOAc en hexanos, para producir 161 mg del compuesto del título (93,8% de rendimiento).

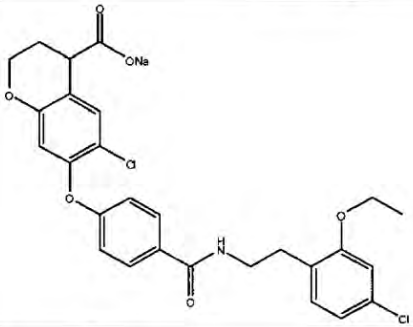
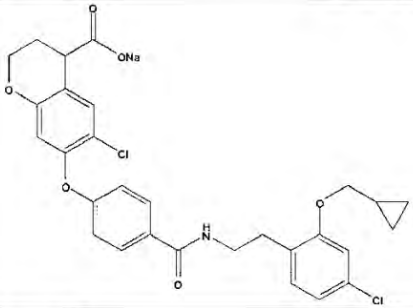
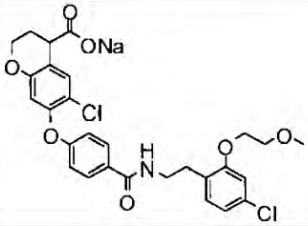
Etapa D: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (0,161 g, 0,284 mmoles) en THF/etanol 3:1 (4 ml) se añadió hidróxido de sodio (0,341 ml, 0,341 mmoles), y la reacción se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. La reacción se concentró, se recogió en agua, se acidificó con ácido clorhídrico 1M, y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio saturado, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir 121 mg del compuesto del título (79,7% de rendimiento).

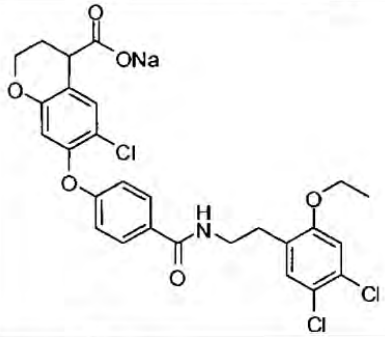
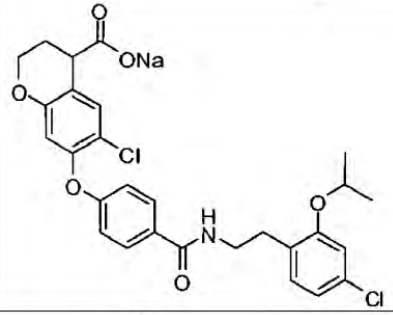
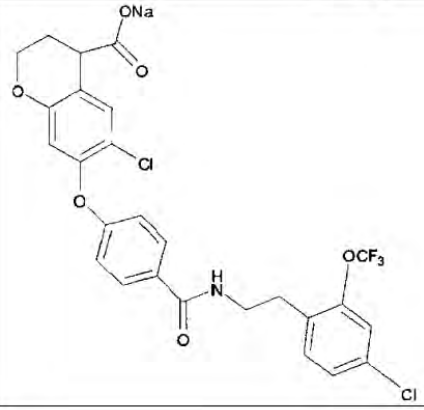
Etapa E: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio: A una disolución de ácido 6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-fluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (0,122 g, 0,226 mmoles) en metanol (2 ml) se añadió metanolato de sodio 0,5 M en metanol (0,476 ml, 0,238 mmoles), y la reacción se agitó toda la noche. La reacción se concentró, se recogió en diclorometano y hexanos, y se concentró nuevamente para producir 122 mg del compuesto del título como un sólido blanco (96,1% de rendimiento). MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H).

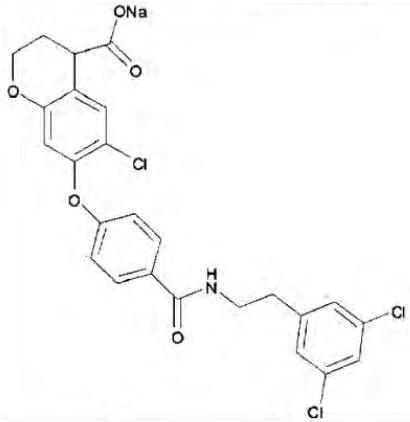
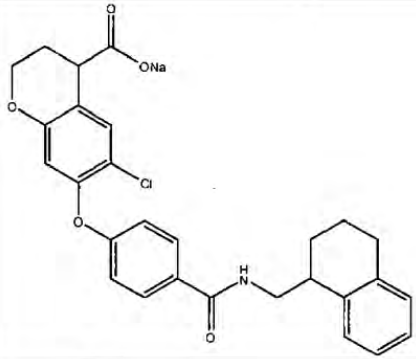
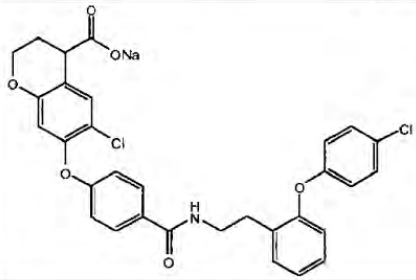
La Tabla 1 proporciona compuestos adicionales que se obtuvieron mediante los métodos descritos en la presente memoria.

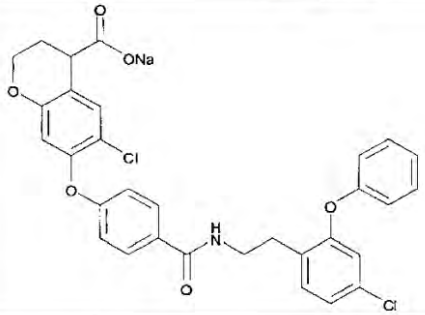
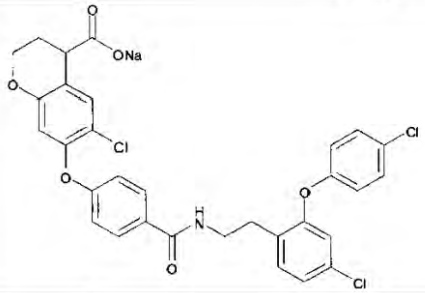
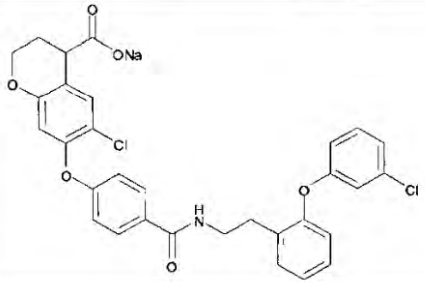
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
190		6-cloro-7-(4-(3,5-dimetoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 512,2 (M-Na+2H)
191		6-cloro-7-(4-(3-cloro-2-metoxifen-etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 516,1 (M-Na+2H)
192		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometil)fenetil-carbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	LCMS (APCI) = 554,1 (M-Na+2H)
193		7-(4-(2-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)etilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 495,9 (M-Na+2H)
194		6-cloro-7-(4-(2-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirrol-2-il)etilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 584,9 (M-Na+2H)

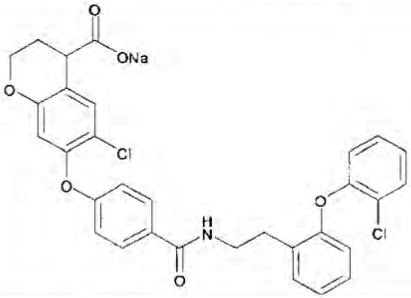
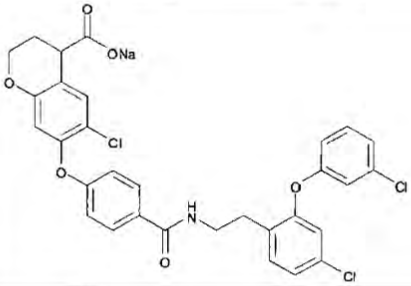
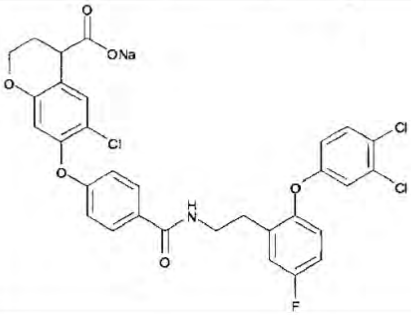
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
195		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenil)-2,2-difluoroetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H),
196		6-cloro-7-(4-(2-etilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 480,0 (M-Na+2H),
197		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 537,7 (M-Na+2H),

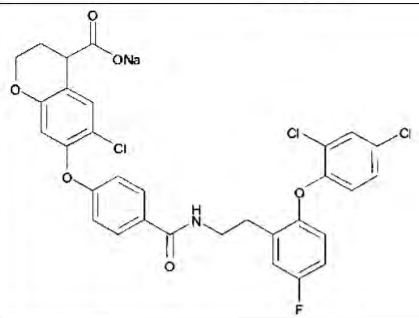
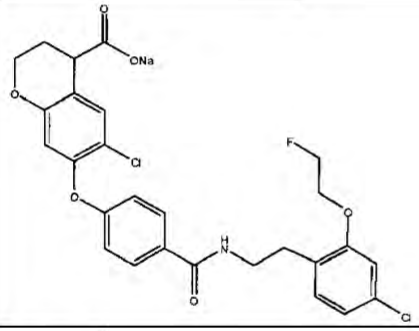
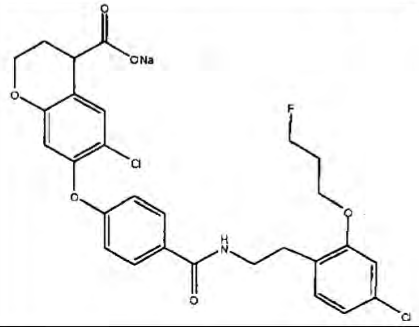
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
198		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 530 (M-Na+2H),
199		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(ciclopropilmetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 556 (M-Na+2H),
200		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-metoxietoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 560 (M-Na+2H),

Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
201		6-cloro-7-(4-(4,5-dicloro-2-etoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 564 (M-Na+2H),
202		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-isopropoxifenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 544 (M-Na+2H),
203		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(trifluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 570 (M-Na+2H),

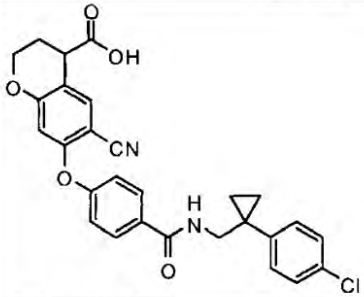
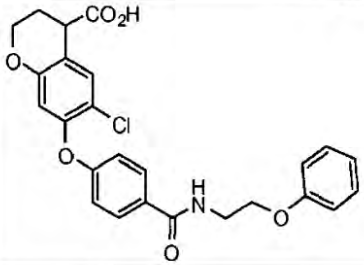
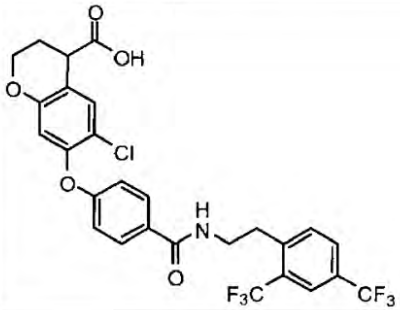
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
204		6-cloro-7-(4-(3,5-diclorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 522 (M-Na+2H),
205		6-cloro-7-(4-((1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 492 (M-Na+2H),
206		6-cloro-7-(4-(2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

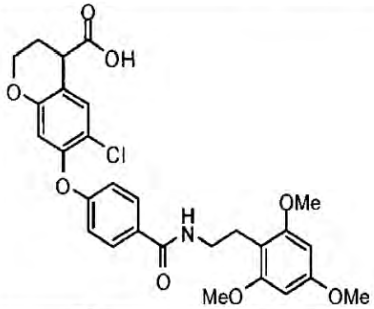
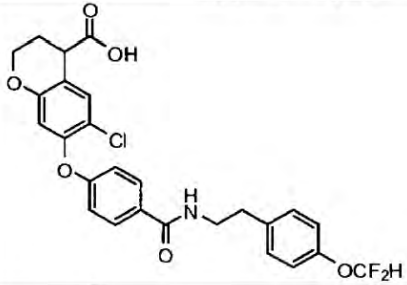
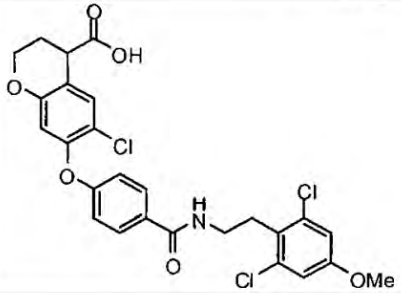
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
207		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fenoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578, (M+2H-Na)
208		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(4-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,1 (M+2H-Na)
209		6-cloro-7-(4-(2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)

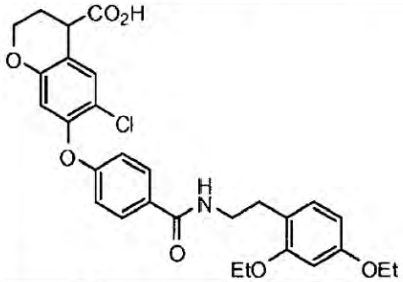
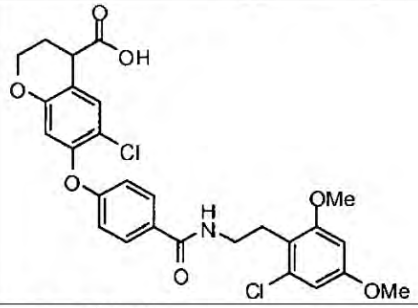
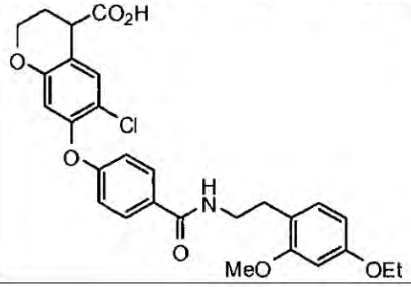
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
210		6-cloro-7-(4-(2-(2-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 578,1 (M+2H-Na)
211		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-clorofenoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 612,0 (M+2H-Na)
212		6-cloro-7-(4-(2-(3,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)

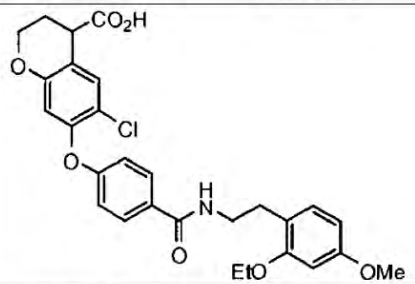
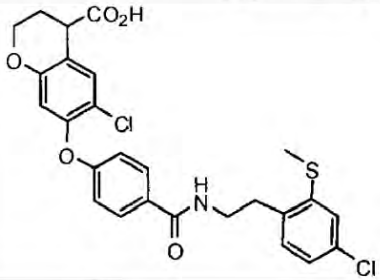
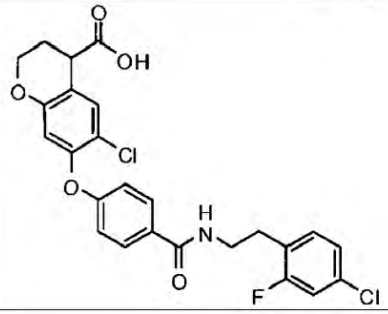
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
213		6-cloro-7-(4-(2-(2,4-diclorofenoxi)-5-fluorofenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 630,0 (M+2H-Na)
214		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 547,9 (M+2H-Na)
215		6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)-croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci) m/z = 562 (M+2H-Na)

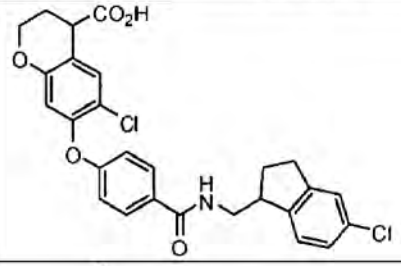
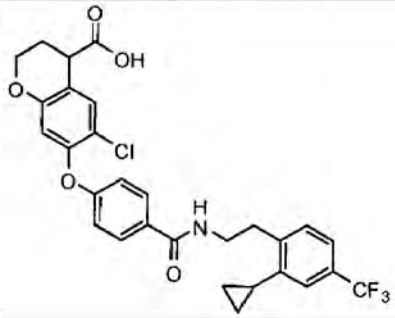
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
216		6-cloro-7-(4-(2-cloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 515,9 (M+2H-Na)
217		6-cloro-7-(4-(2,6-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio	MS (apci): 512,0 (M+2H-Na)
218		Ácido 5-cloro-7-(4-(4-clorofenetilcarbarmoil)fenoxi)croman-4-carboxilico	MS (apci, pos) m/z = 486

Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
219		Ácido 7-(4-((1-(4-clorofenil)ciclopropil)metilcarbamoil)fenoxi)-6-cianocroman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 503
220		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-fenoxietilcarbamoi)fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 468
221		Ácido 7-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxílico	RMN ^{1}H (400 MHz, D_6 DMSO) δ 8,02 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 7,97 (s, 1H), 7,83-7,81 (c, 2H), 7,76 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,51 (s, 1H), 4,21 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,55-3,52 (c, 2H), 3,23 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,76 (m, 1H).

Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
222		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4,6-trimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 542
223		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-(difluorometoxi)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 518
224		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,6-dicloro-4-metoxifenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 552

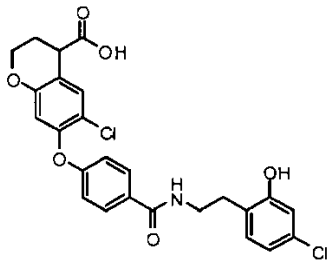
Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
225		Ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dietoxifenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 540
226		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-cloro-4,6-dimetoxifenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi, pos) m/z = 546
227		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-etoxi-2-metoxifenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526

Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
228		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-etoxi-4-metoxifenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 526
229		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-(metiltio)fenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 532
230		Ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-fluorofenetilcarbamoil)-fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 504

Ej. nº	Estructura	Nombre	Datos de MS o RMN ^{1}H
231		Ácido 6-cloro-7-(4-((5-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (apci, pos) m/z = 512
232		Ácido 6-cloro-7-(4-(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico	MS (esi + apci, pos) m/z = 560

Ejemplo 233

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



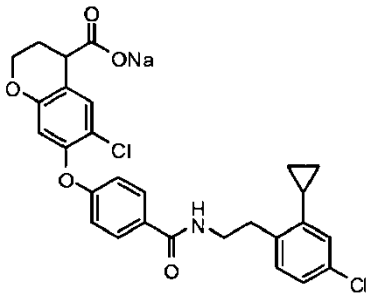
Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de hidrocloruro de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparación 8; 23,4 g, 105 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió trietilamina (16,8 ml, 120 mmoles), y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no pasaron a la disolución). A esto se añadió secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 37,8 g, 100 mmoles), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmoles), e hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmoles), y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos pasaron a la disolución después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de HCl 1M, con bicarbonato acuoso saturado, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó mediante la adición de hexanos (1,5 l) para producir 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmoles).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmoles) en THF/EtOH 3:1 (200 ml) se añadió hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmoles), y la reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente, en cuyo momento estaba terminada según se determinó mediante cromatografía de capa fina. La reacción se concentró hasta alrededor del 25% del volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua, y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto era inicialmente aceitoso, pero se volvió sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua para producir ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmoles) como un sólido blanco.

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada, enfriada (0ºC) de tricloruro de boro en diclorometano (13,6 ml; 1,0 M; 7 eq.) se añadió, en porciones durante 2 minutos, ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico sólido (1,0 g; 1,94 mmoles) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 8 horas y después se calentó hasta 35ºC durante 24 horas. La reacción se paralizó con 5 ml de agua (se observó efervescencia significativa mientras se añadían los primeros 2 ml) y después se añadieron 6 ml de Na_2CO_3 saturado para llevar el pH hasta 4. Durante la adición del último 1 ml, se formaron cantidades significativas de precipitados en la capa orgánica inferior. El baño caliente se eliminó y se sustituyó por un baño de hielo. El material se agitó durante 5 minutos en un baño de hielo, y después los sólidos se recogieron en un medio de fritado, lavando una vez con 5 ml de MTBE helado. Este material se purificó vía cromatografía Biotage con metanol en acetato de etilo para proporcionar el ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-hidroxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico deseado (195 mg). MS (apci, neg) m/z = 500. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,45 (t, 1H), 7,82, (d, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,12 (t, 1H), 3,72 (br s, 1H), 3,60 (t, 1H), 2,76 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,99 (m,1H),1,76 (m, 1H).

Ejemplo 234

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 1,32 g; 3,52 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,59 g; 3,85 mmoles) y 2-(2-bromo-4-clorofenil)etanamina (Preparación 5; 0,904 g; 3,85 mmoles) en dimetilformamida seca (10 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (0,806 g; 4,02 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 horas, la disolución se diluyó con 100 ml de agua, se agitó durante más de 10 minutos y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo, para proporcionar 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido blanco (1,21 g). MS (apci, pos) m/z = 594.

Etapa B: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(2-bromo-4-clorofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (129 mg; 0,22 mmoles) en 2 ml de tolueno se añadió sucesivamente agua (0,1 ml), fosfato de potasio (138 mg; 0,65 mmoles), triciclohexilfosfina (24 mg; 0,087 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (0,435 mmoles) a temperatura ambiente con agitación. Se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (10 mg; 0,043 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó en un baño de aceite ajustado a 100ºC bajo el balón de nitrógeno. Después de 4 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y, después de agitar, la capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. Este material se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con hexano/EtOAc 75/25, para proporcionar 83 mg de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 554.

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (83 mg; 0,15 mmoles) en una mezcla de 1,4 ml de tetrahidrofurano y 0,7 ml de etanol a temperatura ambiente se añadió 0,60 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora, después de lo cual se determinó que la reacción estaba terminada mediante cromatografía de capa fina (cloroformo/metanol/HOAc 90/10/1). La mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de EtOAc y 2,5 ml de HCl 1M, y después se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 61 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 526

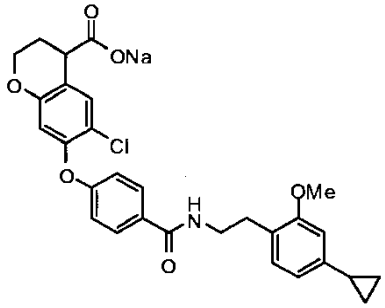
Etapa D: Aislamiento del Enantiómero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos, empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 70 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2, y la eliminación de los volátiles, proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico.

Etapa E: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en la Etapa D (pico 2; 83 mg) se disolvió en 1 ml de metanol, y se añadieron 0,026 ml de metóxido de sodio al 25% en metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se evaporó en éter para proporcionar 60 mg del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, sal sódica, como un sólido blancuzco. MS (apci, pos): m/z = 526. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,58 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,52 (s, 1H), 4,21 (dt, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,47 (q, 2H), 3,22 (t, 1H), 2,99 (t, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,09 (t, 1H), 0,96 (m, 2H), 0,69 (m, 2H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = -16,63º (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en la Etapa D, las fracciones que contienen el pico 1 se recogieron para proporcionar Enantiómero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 526. Pureza quiral (ee) >98% según se mide con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. La sal sódica del Enantiómero 1 se preparó después de manera similar a la proporcionada en la Etapa E. MS (apci, pos) m/z = 526. Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 235

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 1,90 g; 5,04 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,85 g; 5,55 mmoles) y 2-(2-metoxi-4-bromofenil)etanamina (Preparación 6; 1,28 g; 5,55 mmoles) en dimetilformamida seca (15 ml) se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (1,16 g; 6,05 mmoles) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, la disolución se diluyó con 150 ml de agua, se agitó durante 10 minutos más, y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Se añadió HCl acuoso (1M, 50 ml) para permitir la separación de las capas. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage 40M), eluyendo con hexano y acetato de etilo, para proporcionar 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un sólido amarillo claro (1,81 g). MS (apci, pos) m/z = 590.

Etapa B: Preparación de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-bromofenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato (130 mg; 0,22 mmoles) en 2 ml de tolueno se añadieron sucesivamente 0,1 ml de agua, fosfato de potasio (141 mg; 0,66 mmoles), triciclohexilfosfina (25 mg; 0,08 mmoles), y ácido ciclopropilborónico (38 mg; 0,44 mmoles) a temperatura ambiente con agitación. Se adjuntó un balón de nitrógeno con una válvula de purga de tres vías, y el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. Se añadió acetato de paladio (II) (10 mg; 0,04 mmoles), y nuevamente el matraz se vació y se rellenó cinco veces con nitrógeno. La mezcla se agitó entonces en un baño de aceite ajustado a 100ºC bajo el balón de nitrógeno. Después de 3,5 horas, la mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, y se determinó que la reacción estaba terminada mediante cromatografía de capa fina (hexano/EtOAc 50/50). La mezcla se diluyó con 10 ml de EtOAc y 5 ml de agua. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y, después de agitar, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna Biotage 25S, eluyendo con hexano/EtOAc 75/25 para proporcionar 73 mg de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 550.

Etapa C: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 7-(4-(2-metoxi-4-ciclopropilfenetilcarbamoil)fenoxi)-6-clorocroman-4-carboxilato de etilo (0,07 g; 0,133 mmoles) en una mezcla de 1,2 ml de THF y 0,6 ml de etanol a temperatura ambiente se añadieron 0,53 ml de NaOH acuoso 1M. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con 6 ml de EtOAc y 3 ml de HCl acuoso 1M, y después se transfirió a un embudo de separación. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 2 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 62 mg de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un aceite incoloro. MS (apci, pos) m/z = 523.

Etapa D: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos, empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 60 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-

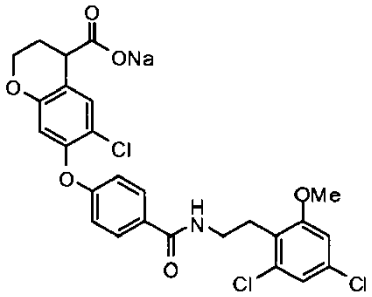
carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico.

Etapa E: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anterior (pico 2; ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico; 10,7 g, 20,5 mmoles) se recogió en 40 ml de THF y 75 ml de EtOH. La disolución se trató con metóxido de sodio (41,0 ml de 0,5 M en metanol, 20,5 mmoles). La mezcla permaneció en disolución y se agitó durante 5 minutos. Los lados del matraz se aclararon con 50 ml de etanol, y la mezcla se concentró a vacío. Se añadió EtOH (100 ml), y la mezcla se concentró a vacío. El residuo se colocó a alto vacío a 55ºC (temperatura del baño de arena) durante 60 horas para proporcionar (S)-6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de sodio (11,3 g, 20,8 mmoles) como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 522. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,82 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,91 (dd, 2H), 6,66 (s, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,38 (m, 2H), 3,27 (m, 1H), 2,74 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 0,90 (m, 2H), 0,65 (m, 2H).

Durante la separación quiral descrita en la Etapa D, se recogieron las fracciones que contienen el pico 1 para proporcionar Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 522. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. La sal sódica del Enantiómero 1 se preparó después de una manera similar a la proporcionada en la Etapa E. MS (apci, pos) m/z = 522. Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 236

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una disolución agitada de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 0,75 g; 2,0 mmoles), 1-hidroxibenzotriazol hidratado, y 2-(2,4-dicloro-6-metoxifenil)etanamina (Preparación 7; 0,48 g, 2,19 mmoles) en 6 ml de DMF a temperatura ambiente se añadió hidrocloruro de 1-etil-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida sólido (0,46 g; 2,4 mmoles). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente toda la noche por conveniencia. La disolución se diluyó con 60 ml de agua y, después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con 30 ml de EtOAc. Se añadió HCl 1M (30 ml) para permitir la separación de las capas. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna Biotage 40M, eluyendo con hexano/EtOAc 70/30, para proporcionar 0,56 g de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo como un cristal blanco. MS (apci, pos) m/z = 578.

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución agitada de 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato (0,56 g; 0,97 mmoles) en una mezcla de 10 ml de tetrahidrofurano y 5 ml de etanol a temperatura ambiente se añadieron 3,9 ml de hidróxido de sodio acuoso 1M. La mezcla ligeramente turbia resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contiene 100 ml de acetato de etilo y 50 ml de ácido clorhídrico acuoso 1M. Después de agitar, la capa orgánica se lavó con 20 ml de salmuera, después se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para proporcionar 0,60 de aceite amarillo claro. Para convertirlo en la sal sódica, el material se disolvió en 10 ml de metanol, y se añadieron 0,22 ml de metóxido de sodio al 25% en metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se evaporó en éter para proporcionar 0,54 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un cristal blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548.

Etapa C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos, empleando una columna

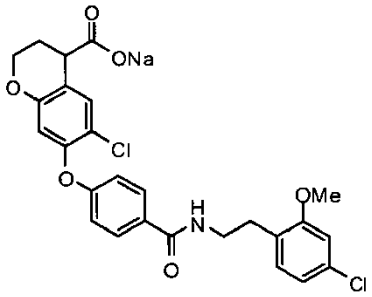
CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 70 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-ciclopropil-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico.

Etapa D: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido en la Etapa C (pico 2; 0,56 g; 0,97 mmoles) se disolvió en 10 ml de metanol, y se añadieron 0,22 ml de metóxido de sodio al 25% en metanol. El disolvente se evaporó, y el residuo se evaporó en éter para proporcionar 0,54 g de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un cristal blancuzco. MS (apci, pos) m/z = 550. MS (apci, neg) m/z = 548. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,50 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,53 (s, 1H), 4,23 (dt, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,38 (q, 2H), 3,29 (t, 1H), 3,17 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,81 (m, 1H).

Durante la separación quiral descrita en la Etapa C, se recogieron las fracciones que contienen el pico 1 para proporcionar Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 550. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. La sal sódica del Enantiómero 1 se preparó después de una manera similar a la proporcionada en la Etapa D. MS (apci, pos) m/z = 550. Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 237

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: A una suspensión de hidrocloruro de 2-(4-cloro-2-metoxifenil)etanamina (Preparación 8; 23,4 g, 105 mmoles) en DCM (200 ml) se añadió trietilamina (16,8 ml, 120 mmoles), y la mezcla se dejó agitar durante 30 minutos (los sólidos no pasaron a la disolución). A esto se añadió secuencialmente ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 37,8 g, 100 mmoles, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol hidratado (15,4 g, 100 mmoles), e hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (23,1 g, 120 mmoles), y la reacción se dejó agitar toda la noche (todos los sólidos pasaron a la disolución después de 2 horas). La reacción se diluyó con EtOAc (600 ml) y se lavó con porciones de 600 ml de HCl 1M, con bicarbonato acuoso saturado, y con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. El residuo se recogió en acetato de etilo caliente (500 ml) y se cristalizó mediante la adición de hexanos (1,5 l) para producir 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (51,1 g, 93,9 mmoles).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: A una disolución de 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (31,0 g, 56,9 mmoles) en THF/EtOH 3:1 (200 ml) se añadió hidróxido de sodio (120 ml, 120 mmoles), y la reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente, en cuyo momento estaba terminada según se determinó mediante cromatografía de capa fina. La reacción se concentró hasta alrededor del 25% del volumen, se recogió en 100 ml de EtOH y 100 ml de agua, y se acidificó con 10 ml de HCl concentrado con agitación. El producto era inicialmente aceitoso, pero se volvió sólido. Los sólidos se recogieron mediante filtración y se lavaron con 200 ml de agua para producir ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (24,7 g, 47,8 mmoles) como un sólido blanco.

Etapa C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 70 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles

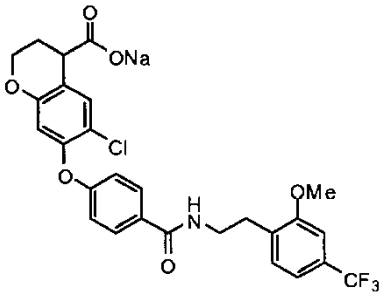
proporcionó el Enantiómero 2 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico.

Etapa D: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2; 32,4 g, 62,7 mmoles) se suspendió en THF (55 ml), y se añadió EtOH (100 ml) seguido de metanolato de sodio en metanol (125 ml, 62,7 mmoles), y la reacción se dejó agitar durante 2 minutos, en cuyo momento precipitó de la disolución. La mezcla se diluyó con EtOH (300 ml), y se concentró en un evaporador giratorio. El residuo se recogió en 500 ml de EtOH y se concentró dos veces para eliminar cualquier MeOH residual para proporcionar ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico, sal sódica del Enantiómero 2, como un sólido que fluye libremente. MS (apci, pos) m/z = 516. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,42 (br s, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,91 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,76 (m, 1H). Rotación óptica: $[a]^{25}_{D}$ = - 17,46º (c = 1,00, MeOH).

Durante la separación quiral descrita en la Etapa C, se recogieron las fracciones que contienen el pico 1 para proporcionar Enantiómero 1 de ácido 6-cloro-7-(4-(4-cloro-2-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. MS (apci, pos) m/z = 516. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. La sal sódica del Enantiómero 1 se preparó después de una manera similar a la proporcionada en la Etapa D. Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

Ejemplo 238

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: Una porción de ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 0,7 g, 1,86 mmoles) se diluyó con diclorometano (1 ml), seguido de la adición de cloruro de oxalilo en diclorometano (1,02 ml, 2,04 mmoles) y DMF (1 gota). Después de agitar durante 10 minutos, se añadieron 2-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanamina (Preparación 9; 0,448 g, 2,04 mmoles) y DIEA (1,13 ml, 6,50 mmoles), y la reacción se agitó durante 2 horas. La reacción se cargó directamente en un cartucho Biotage 25, y se eluyó con 5% de acetato de etilo/hexanos hasta 75% de acetato de etilo/hexanos para producir 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (624 mg, 1,08 mmoles, 58,1% de rendimiento).

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se diluyó 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (100 mg, 0,173 mmoles) con tetrahidrofurano (1 ml), seguido de la adición de hidróxido de sodio (692 μl de una disolución acuosa 1 M, 0,692 mmoles) y etanol (500 μl). Después de agitar durante 2 horas, la reacción se diluyó con acetato de etilo y HCl acuoso 2N. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El material se purificó usando dos placas de 0,5 mm de gel de sílice preparativa, eluyendo con 10% de metanol/diclorometano, para producir ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (61 mg, 0,111 mmoles, 64,1% de rendimiento). RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 8,48 (t, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,24 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,82 (t, 1H), 3,47 (q, 1H), 3,17 (d, 1H), 2,89 (t, 2H), 2,21 (m, 1H), 2,05 (m, 1H).

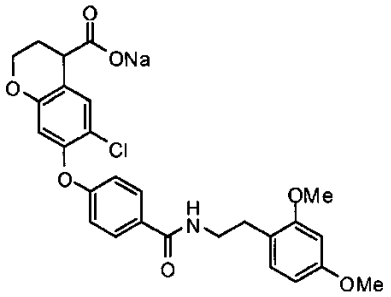
Etapa C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos, empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm), eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 70 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una

columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. RMN ^{1}H (400 MHz, D6 DMSO) δ 7,86 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,78 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,20 (dt, 1H), 4,09 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,36 (t, 2H), 3,21 (t, 1H), 2,79 (t, 2H), 2,18 (m, 1H), 1,77 (m, 1H).

Etapa D: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (50 mg, 0,091 mmoles) se diluyó con THF (300 μl), seguido de la adición de metóxido de sodio (182 μl, 0,091 mmoles). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró y se colocó a vacío toda la noche. El residuo se resuspendió en etanol y se concentró. El material se secó a vacío a 60ºC durante 5 horas y después a temperatura ambiente toda la noche para producir la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2-metoxi-4-(trifluorometil)fenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico (40 mg, 0,073 mmoles) como un sólido blanco.

Ejemplo 239

Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico y preparación de la sal sódica



Etapa A: Preparación de 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo: El ácido 4-(6-cloro-4-(etoxicarbonil)croman-7-iloxi)benzoico (Preparación 1; 9,099 ml, 3,185 mmoles) en DMF se trató secuencialmente con N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (0,83211 ml, 4,777 mmoles), hemisulfato de 2-(2,4-dimetoxifenil)etanamina (comercialmente disponible de ChemBridge Corporation; 0,95 g; 2,07 mmoles), hidrocloruro de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina (0,7326 g, 3,822 mmoles), y 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ol (0,1300 g, 0,9554 mmoles) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 14 horas. La reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera, la capa orgánica se secó a vacío, se filtró, se concentró y se purificó sobre gel de sílice. La elución con 20 hasta 75% de acetato de etilo-hexanos proporcionó 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (1,255 g, 2,324 mmoles) como un sólido blancuzco.

Etapa B: Preparación de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: Se trató 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxilato de etilo (1,25 g, 2,31 mmoles) en THF-etanol 2:1 (25 ml) con hidróxido de sodio (9,26 ml, 9,26 mmoles) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la HPLC mostró una conversión completa y limpia hasta un pico más polar. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se acidificó con cloruro de hidrógeno (9,72 ml, 9,72 mmoles). Se añadió salmuera, y la reacción se transfirió a embudo de separación. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica mostró una única mancha (MeOH al 10% en $CHCl_3$ con unas pocas gotas de AcOH). La capa de acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a vacío para proporcionar 1,2 g de ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512.

Etapa C: Aislamiento del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: La mezcla racémica del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico se disolvió en metanol y se resolvió vía cromatografía de fluidos supercríticos empleando una columna CHIRALCEL® OJ-H (3 x 15 cm) y eluyendo con metanol/dióxido de carbono a 100 bares, usando inyecciones de 1 ml y un caudal de 70 ml/min. La recogida de las fracciones que contienen el pico 2 y la eliminación de los volátiles proporcionó el Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico.

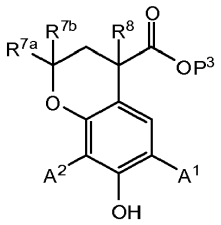
Etapa D: Preparación de la sal sódica del Enantiómero 2 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dicloro-6-metoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico: El material obtenido anteriormente (pico 2; 32 mg, 0,063 mmoles) disuelto en THF-MeOH 3:1 (2 ml del volumen total) se trató con metanolato de sodio, 0,5 M en MeOH (125 μl, 0,063 mmoles) a temperatura ambiente con agitación rápida. Después de 10 minutos, la reacción se concentró a vacío hasta un semisólido blanco que se suspendió en acetato de etilo y se concentró hasta un sólido blanco. Los sólidos se suspendieron en etanol, y la suspensión se concentró a vacío (4 torr en un evaporador giratorio a 50ºC) y los sólidos resultantes se secaron a alto vacío durante 24 horas para proporcionar 33 mg de la sal sódica del Enantiómero 2 como un sólido blanco. MS (apci, pos) m/z = 512. MS (apci, neg) m/z = 510.

Durante la separación quiral descrita en la Etapa C, se recogieron las fracciones que contienen pico 1 para proporcionar el Enantiómero 1 del ácido 6-cloro-7-(4-(2,4-dimetoxifenetilcarbamoil)fenoxi)croman-4-carboxílico. Pureza quiral (ee) >98% según se midió con una columna CHIRALPAK® QD-AX en comparación con el material racémico. El sodio del Enantiómero 1 se preparó después de una manera similar a la descrita en la Etapa D. MS (apci, pos) m/z = 512. Se encontró que la sal sódica del Enantiómero 1 era menos activa que la sal sódica del Enantiómero 2 cuando se evaluó en un ensayo descrito en el Ejemplo A.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- un compuesto que tiene la fórmula VI:

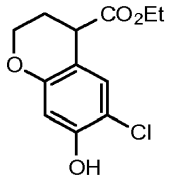


VI

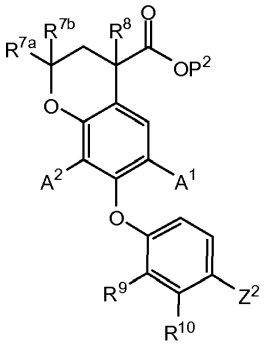
en la que:

P^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
A^1 es Cl, (alquilo C1-4), o ciclopropilo;
A^2 es (alquilo C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo; y
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo,

- un compuesto que tiene la fórmula:



y
- un compuesto que tiene la fórmula IV:

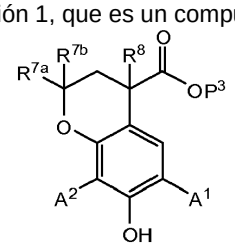


IV

en la que:

P^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
Z^2 es $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo del mismo;
A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo;
R^9 es hidrógeno, metilo, flúor o NO_2; y
R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto que tiene la fórmula VI:



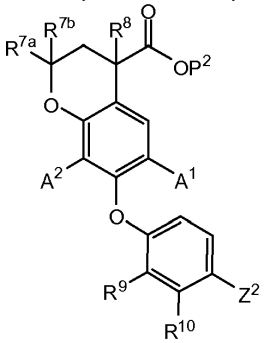
VI

en la que:

P^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
A^1 es Cl, (alquilo C1-4), o ciclopropilo;
A^2 es (alquilo C1-4), cloro, bromo o ciclopropilo; y
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto que tiene la fórmula:

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es un compuesto que tiene la fórmula IV:



IV

en la que:

P^2 es un átomo de hidrógeno o un grupo protector carboxilo;
Z^2 es $-NH_2$ o -C(=O)OH, o un derivado reactivo del mismo;
A^1 es hidrógeno, CN, Cl, F, Br, OMe, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
A^2 es hidrógeno, Cl, Br, F, (alquilo C1-4) o ciclopropilo;
cada uno de R^{7a}, R^{7b} y R^8 es independientemente hidrógeno o metilo;
R^9 es hidrógeno, metilo, flúor o NO_2; y
R^{10} es hidrógeno, metilo o flúor.