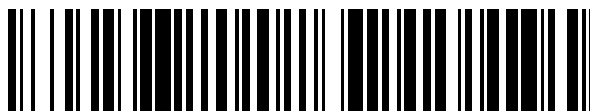


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 763**

51 Int. Cl.:

C07C 65/24 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01)
C07C 255/55 (2006.01)
C07D 215/12 (2006.01)
C07C 271/28 (2006.01)
C07C 275/32 (2006.01)
C07D 317/54 (2006.01)
C07C 317/22 (2006.01)
C07C 317/28 (2006.01)
C07C 59/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2004 E 04726044 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1611091**

54 Título: **Derivados del ácido fenilalcanoico sustituido y sus usos para el tratamiento de enfermedades respiratorias**

30 Prioridad:

07.04.2003 SE 0301010

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

30.12.2014

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)
151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BONNERT, ROGER;
BROUGH, STEPHEN;
DAVIS, ANDREW;
LUKER, TIMOTHY;
MCINALLY, THOMAS;
MILLICHIP, IAN;
PAIRAUDEAU, GARRY;
PATEL, ANIL;
MOHAMMED, RUKHSANA y
THOM, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 2 525 763 T3

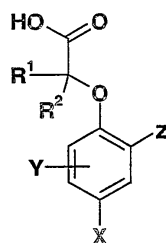
DESCRIPCIÓN

Derivados del ácido fenilalcanoico sustituido y sus usos para el tratamiento de enfermedades respiratorias

La presente invención se refiere a ácidos fenoxiacéticos sustituidos como compuestos farmacéuticos útiles para tratar trastornos respiratorios, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a procesos para su preparación.

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

En un primer aspecto, la invención proporciona por lo tanto un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

- 15 en el que:

X es halógeno, ciano, nitro, S(O)_nR⁶ o alquilo C₁₋₄ que se substituye por uno o más átomos de halógeno;

- Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO₂R³, OR⁴, SR⁴, SOR³, SO₂NR⁴R⁵, CONR⁴R⁵, NR⁴R⁵, NR⁶SO₂R³, NR⁶CO₂R⁶, NR⁶COR³, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ donde n es 0, 1 o 2;

- Z es arilo o un anillo A, donde A es un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno o puede ser un biciclo fusionado 6,6 o 6,5 que contiene uno o más átomos de O, N, S, estando todos los anillos A o arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, COR⁹, CO₂R⁶, SO₂R⁹, OR⁹, SR⁹, SOR⁹, SO₂NR¹⁰R¹¹, CONR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, NHSO₂R⁹, NR⁹SO₂R⁹, NR⁶CO₂R⁶, NHCOR⁹, NR⁹COR⁹, NR⁶CONR⁴R⁵, NR⁶SO₂NR⁴R⁵, arilo, heteroarilo, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆, estando los cuatro últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, OR⁶, NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (donde n es 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

- R¹ y R² representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, cicloalquilo C₃-C₇ o un grupo alquilo C₁₋₆, estando los últimos cuatro grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, NR⁶R⁷, OR⁶, S(O)_nR⁶ (donde n es 0, 1 o 2);

o

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

R³ representa cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆ que pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C₃-C₇, OR⁶ y NR⁶R⁷, S(O)_nR⁶ (donde n = 0, 1 o 2), CONR⁶R⁷, NR⁶COR⁷, SO₂NR⁶R⁷ y NR⁶SO₂R⁷;

- R⁴ y R⁵ representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₇ o alquilo C₁₋₆, estando los últimos dos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo

C_3-C_7 , OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde $n = 0, 1$ o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

o

- 5 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde $n = 0, 1$ o 2), NR^8 , y estar opcionalmente sustituido por halógeno o alquilo C_{1-3} ;

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

R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-CO$ -alquilo C_1-C_4 , CO_2 -alquilo C_1-C_4 o $CONR^6$ -alquilo C_1-C_4 ;

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

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

- 15 o

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde $n = 0, 1$ o 2), NR^8 , y estar opcionalmente sustituidos por halógeno o alquilo C_1-C_3 ;

a condición de que el compuesto no sea

- 20 ácido [(5-nitrobifenil-2-il) oxi] acético;

ácido [(2',4',5'-triclora)-4,5-(dicloro)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

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

ácido [(5-clorobifenil-2-il)oxi]acético;

ácido 2-[(3,5-dibromo[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]acético;

- 25 ácido 2-[(5-promo[1,1'-bifenil]-2-il-oxi]acético;

ácido 3,5,4'-triclora-bifenil-2-iloxi-acético; o

ácido 3,5,4'-tribromo-bifenil-2-iloxi-acético.

Ejemplos de arilo incluyen fenilo y naftilo.

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

- 35 Los ejemplos incluyen piridina, pirimidina, tiazol, oxazol, pirazol, imidazol, furano, isoxazol, pirrol, isotiazol y azuleno, naftilo, indeno, quinolina, isoquinolina, indol, indolizina, benzo[b]furano, benzo[b]tiofeno, 1H-indazol, bencimidazol, benzotiazol, benzoxazol, purina, 4H-quinolizina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, pteridina, quinolona y 1,2-metilendioxi benceno. Los grupos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente substituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , arilo, heteroarilo, alqueno C_2-C_6 , alquino C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los últimos cuatro grupos opcionalmente substituidos por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y
- 40

$\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^7$. Los sustituyentes pueden estar presentes en cualquier posición adecuada, incluyendo sustituyentes adecuados o átomos de nitrógeno.

- 5 El grupo A es un anillo heterocíclico de seis miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno o puede ser un biciclo fusionado 6,6 o 6,5 que contiene uno o más átomos de O, N, S. Los ejemplos de los anillos adecuados incluyen pirimidina, pirimidina, pirazina, piridazina, indol, quinolina, isoquinolina, bencimidazol, benzotiazol, benzofurano, benzoxazol, benzotiofeno, ftalazina y quinazolina.

En el contexto de la presente especificación, a menos que se indique otra cosa, un grupo alquilo o alqueno o una unidad estructural alquilo o alqueno en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado.

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

Preferiblemente X es trifluorometilo, nitro, ciano o halógeno. Más preferiblemente X es trifluorometilo, nitro, ciano, cloro o flúor, incluso más preferiblemente X es trifluorometilo, cloro o flúor. Más preferiblemente X es trifluorometilo o cloro.

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

- 20 Preferiblemente Z es fenilo, piridinilo, pirimidilo, naftilo, quinolilo, benzo[b]tienilo o benzofuranilo cada uno opcionalmente substituido como se define arriba, más preferiblemente fenilo opcionalmente substituido como se define arriba. Los sustituyentes preferidos para todos los grupos Z incluyen aquellos sustituyentes ejemplificados en la presente invención, en particular halógeno, alquilo C_{1-3} , ciano, SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , CO_2R^6 , NHSO_2R^9 , $\text{NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ y $\text{SO}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$.

- 25 Más preferiblemente cuando Z es fenilo, está opcionalmente substituido por uno a tres, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados de SEt, SO_2Me , SO_2Et , cloro, flúor, ciano, metoxi, propoxi, CO_2H , metilo, etilo, propilo, butilo, amino, hidroxilo, NHCONH_2 , NHCONHMe , NHCONHPr , $\text{NHCONH-ciclopropilo}$, CONH_2 , SO_2NH_2 , OCF_3 , COMe , CO_2Me , nitro, fenilo, SCF_3 , 1-pirrolidinilsulfonilo, dimetil aminosulfonilo, ((fenilmetil)amino)sulfonilo, y [(2,2,2-trifluoroetil)amino]sulfonilo, [(5-metil-2-tiazolil)amino]sulfonilo, (fenilamino)sulfonilo, (dietilamino)sulfonilo, (ciclopropil-amino)sulfonilo, aminosulfonilo, (metilamino)sulfonilo, (4-metil-1-piperazinil)sulfonilo, NHCO_2Me (dimetilamino)sulfonilo, 4- morfolinilsulfonilo, 1-azetidinsulfonilo, y 1-pirrolidinilcarbonilo.

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

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

- 35 Cuando Z es naftilo está preferiblemente substituido con metoxi.

Cuando Z es quinolilo, benzo[b]tienilo o benzofuranilo, estos grupos son preferiblemente no substituidos.

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

- 40 Los compuestos preferidos de la invención incluyen aquellos ejemplificados aquí tanto en forma de base libre como de sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

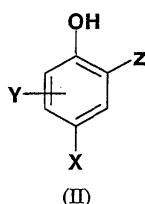
- 45 Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención abarca todos los isómeros ópticos y geométricos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos incluyendo racematos. Los tautómeros y mezclas de los mismos también forman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

El compuesto de la formula (I) anterior puede convertirse en una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, preferiblemente una sal de adición básica tal como sodio, potasio, calcio, aluminio, litio, magnesio, zinc, benzatrina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etanolamina, etildiamina, meglumina, trometamina o procaína, o una

sal de adición ácida tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, oxalato, metanosulfonato o p-toluenosulfonato.

5 Se apreciará por aquellos expertos en el arte que en los procesos de la presente invención, ciertos grupos funcionales en los reactivos de partida o compuesto intermedios pueden necesitar ser protegidos por grupos protectores. Por lo tanto, la preparación del compuesto de fórmula (I) puede involucrar, en una etapa apropiada, la remoción de uno o más grupos protectores. La protección y desprotección de los grupos funcionales está completamente descrita en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973), y 'Protective Groups in Organic Synthesis', 3ra. edición, T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

10 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse mediante la reacción de un compuesto de fórmula (II):



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



15 Donde R^1 y R^2 son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R^{12} es H o un grupo alquilo C_1-C_{10} y L es un grupo saliente, y opcionalmente después de eso en cualquier orden:

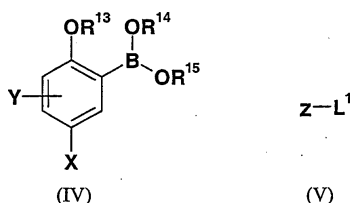
- remover cualquier grupo protector
 - hidrolizar el grupo éster R^{12} hasta el correspondiente ácido
 - oxidación de sulfuros hasta sulfóxidos o sulfonas
- 20
- formación de una sal farmacéuticamente aceptable.

La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado tal como DMF usando una base tal como carbonato de potasio o similar. Los grupos adecuados R^{12} incluyen grupos alquilo C_{1-6} tales como metilo, etilo o ter-butilo. L adecuado es un grupo saliente tal como halo, en particular cloro o bromo. L puede también ser hidroxilo de manera que puede llevarse a cabo una reacción de Mitsunobu con el compuesto (II) usando por ejemplo trifenilfosfina y dietil azodicarboxilato.

25

La hidrólisis del grupo éster R^{12} puede llevarse a cabo usando procedimientos de rutina, por ejemplo tratamiento de ésteres de metilo y etilo con hidróxido de sodio acuoso, y tratamiento de ésteres de ter-butilo con ácidos tales como ácido trifluoroacético.

30 Los compuestos de fórmula (II) pueden prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un compuesto de fórmula (V) a través de una reacción de acoplamiento de Suzuki seguido por desprotección del grupo R^{13} cuando R^{13} no es igual a H:

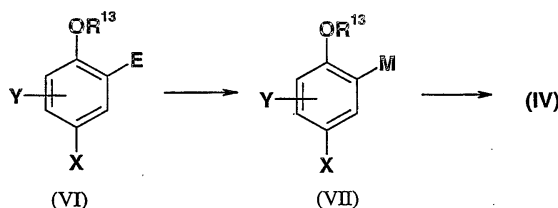


en la cual X, Y y Z son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R^{13} es H o un grupo protector adecuado, por ejemplo bencilo, L^1 es yoduro, bromuro, cloruro o triflato y R^{14} y R^{15} son H o grupos

alquilo C₁-C₆ o R¹⁴ y R¹⁵ juntos pueden formar un anillo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido por uno o más alquilo C₁-C₃.

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

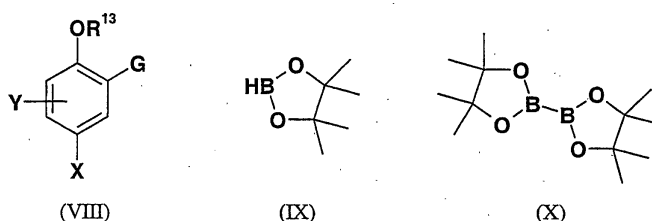
Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse a partir de un compuesto de la fórmula (VI) por formación de un organometálico (VII) seguido por reacción con un éster de borato, como se resume en el esquema I.



Esquema I

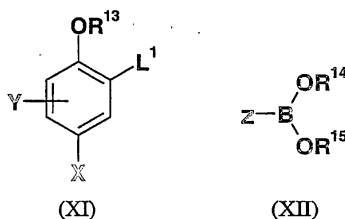
en donde X, Y son como se definen en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos, R¹³ es como se define en la fórmula (IV), E es hidrógeno o halógeno y M es un metal tal como Na o Li. Por ejemplo, cuando R¹³ es bencilo y E es bromo, se puede usar butil litio para formar el compuesto intermedio (VII) donde M = Li. La reacción se lleva a cabo a -78°C en éter dietílico, luego se detiene con un éster de borato tal como trimetilborato

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



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

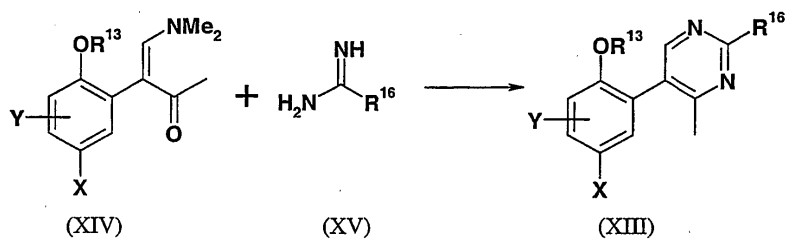
Los compuestos de fórmula (II) también puede prepararse por reacción de un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) usando metodología de acoplamiento de Suzuki.



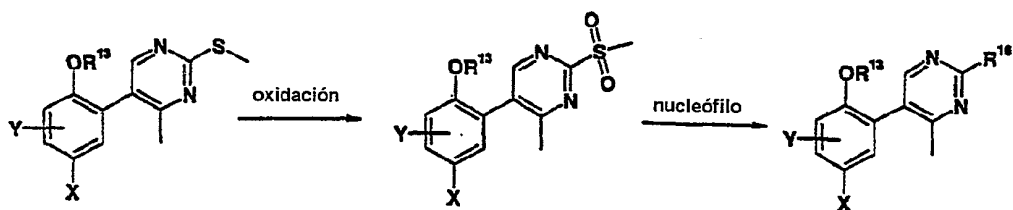
en donde X, Y, Z, R¹³, L¹, R¹⁴ y R¹⁵ son como se definen arriba y los compuestos de fórmula (XI) y (XII) pueden elaborarse usando la misma metodología de más arriba.

Los compuestos de fórmula (II), donde Z = heteroarilo también pueden prepararse mediante síntesis del anillo, por ejemplo puede formarse un compuesto de fórmula (XIII) por reacción de un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XV).

X, Y y R¹³ son como se definen arriba y R¹⁶ es como se define como un sustituyente sobre Z como se define en la fórmula (I) o son derivados protegidos de los mismos. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente tal como etanol bajo reflujo, y puede usarse una base tal como etóxido de sodio si el compuesto de fórmula (XV) es una sal



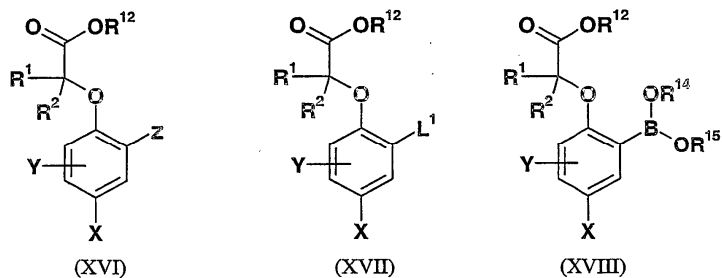
Cuando R^{16} es un grupo S-alquilo, este puede elaborarse además por oxidación hasta el sulfóxido o sulfona usando un agente oxidante tal como mcpba en DCM a TA. Este puede luego ser desplazado con un nucleófilo adecuado como se define para Z en la fórmula I. Esquema 2;



5

Esquema 2

La secuencia de las etapas arriba se puede cambiar, por ejemplo se puede formar un compuesto de fórmula (XVI) mediante la reacción de un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XIII) usando un acoplamiento de Suzuki.

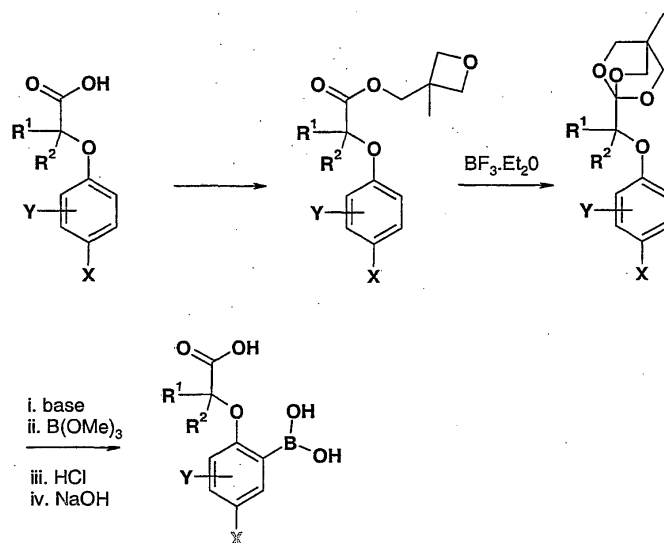


10

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse por reacción de un compuesto de la fórmula (XVIII) en el cual X, Y, R^1 , R^2 , R^{12} , R^{14} y R^{15} son como se definen arriba con un compuesto de fórmula (V) usando un método de acoplamiento de Suzuki como se define más arriba.

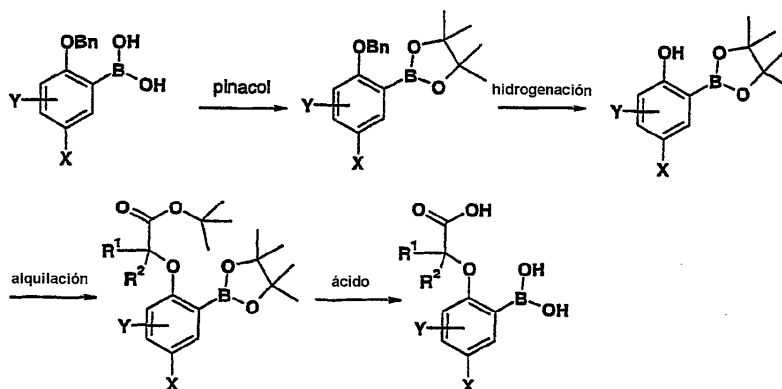
Un compuesto de fórmula (XVIII) puede prepararse por el método A o B

15 Método A



El ácido primero se convierte al cloruro de ácido, usando por ejemplo cloruro de oxalilo en DCM a TA, luego reacciona con 3-metil-3-oxetanometanol en presencia de una base tal como trietilamina para producir el éster. El éster de oxetano es reordenado hasta el éster OBO usando eterato de dietilo de trifluoruro de boro en DCM a -78°C a TA. La desprotonación con una base tal como sec-butil litio a baja temperatura seguido por detención con trimetilborato produjo el diácido protegido el cual luego se desprotege usando HCl luego hidróxido de sodio.

Método B



Un compuesto de fórmula (IV) donde $R^{13} = \text{Bn}$ y R^{14} y $R^{15} = \text{H}$ y pinacol puede ser agitados a temperatura ambiente en un disolvente apropiado tal como éter dietílico para producir el éster de boronato. El grupo bencilo puede removerse por hidrogenación a temperatura ambiente usando paladio sobre carbono como catalizador, luego se alquila con un compuesto de fórmula (III) usando una base o condiciones de Mitsunobu. El tratamiento con ácido tal como HCl o ácido trifluoroacético remueve entonces los grupos protectores.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para usarse en la terapia.

Los compuestos de fórmula (I) tienen actividad como compuestos farmacéuticos, en particular como moduladores de la actividad del receptor de CRTh2, y pueden usarse en el tratamiento (terapéutico o profiláctico) de condiciones/enfermedades en animales humanos y no humanos que se exacerban o son causadas por la producción excesiva o no regulada de PGD_2 y sus metabolitos. Los ejemplos de tales condiciones/enfermedades incluyen:

(1) (el tracto respiratorio) enfermedades obstructivas de las vías respiratorias que incluyen: asma (tal como asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca y por polvo particularmente asma crónica o inveterada (por ejemplo, asma tardía e hipersensible de las vías respiratorias)); enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (tal como EPOC irreversible); bronquitis (incluyendo bronquitis eosinofílica); rinitis aguda, alérgica, atrófica o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis purulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa

(incluyendo rinitis cuprosa, fibrinosa y pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica perene, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora); poliposis nasal; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; pulmón fibroide; neumonía intersticial idiopática; fibrosis quística; actividad antitusiva; tratamiento de tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénica;

5 (2) (huesos y articulaciones) artritis incluyendo reumática, infecciosa, autoinmune, seronegativa, espondiloartropatías (tales como espondilitis anquilosante, artritis psoriática y enfermedad de Reiter), enfermedad de Behcet, síndrome de Sjogren y esclerosis sistémica;

10 (3) (piel y ojos) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto, otros dermatitis eccematosas, dermatitis seborreica, liquen plano, pénfigo, pénfigo bulloso, Epidermólisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas, eosinofilias cutáneas, úlceras crónicas de la piel, uveítis, alopecia areata corneal, conjuntivitis vernal y ulcerativa;

(4) (tracto gastrointestinal) enfermedad celiaca, proctitis, gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, enfermedad de intestino irritable; alergias relacionadas con el alimento que tienen efectos remotos del intestino, (tales como migraña, rinitis y eczema);

15 (5) (sistema nervioso central y periférico) enfermedades neurodegenerativas y trastornos por demencia (tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de neuronas motoras, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y otras enfermedades priónicas, encefalopatía por VIH (complejo de demencia por SIDA), enfermedad de Huntington, demencia frontotemporal, demencia del cuerpo de Lewy y demencia vascular), polineuropatías (tales como síndrome de Guillain-Barré, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, neuropatía motora multifocal), plexopatías, desmielinización del SNC (tal como esclerosis múltiple, encefalomiелitis
20 diseminada/hemorrágica, y panencefalitis esclerosante subaguda), trastornos neuromusculares (tales como miastenia grave y síndrome Lambert-Eaton), trastornos espinales (tales como paraparesia espástica tropical, y síndrome de hombre rígido), síndromes paraneoplásicos (tales como degeneración cerebral y encefalomiелitis), trauma del SNC, migraña y ataque fulminante.

25 (6) (enfermedades sistémicas y de otros tejidos) aterosclerosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lupus eritematoso; lupus sistémico, eritematoso; tiroiditis de Hashimoto, diabetes tipo I, síndrome nefrótico, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, lepra lepromatosa, púrpura trombocitopénica idiopática; adhesiones postoperatorias, sepsis y lesión por isquemia/reperfusión en el corazón, cerebro, hepatitis de extremidades periféricas, (alcohólica, esteatohepatitis y viral crónica), glomerulonefritis, insuficiencia renal, falla renal crónica y de otros órganos.

30 (7) (rechazo de aloinjerto) agudo o crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel y córnea; y enfermedad crónica de injerto contra huésped;

(8) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos.

35 (1) (tracto respiratorio) - enfermedades obstructivas de las vías respiratorias incluyendo: asma, incluyendo asma bronquial, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por ejercicio, inducida por fármacos (incluyendo inducida por aspirina y NSAID) e inducida por polvo, tanto intermitente como persistente y de todas las severidades, y otras causas de hipersensibilidad de las vías respiratorias; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); bronquitis, incluyendo bronquitis infecciosa y eosinofílica; enfisema; bronquiectasias; fibrosis quística; sarcoidosis; pulmón del granjero y enfermedades relacionadas; neumonitis hipersensible; fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante
40 criptogénica, neumonías intersticiales idiopáticas, terapia antineoplásica complicada con fibrosis e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones por hongos; complicaciones por trasplante de pulmón; trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura del pulmón, e hipertensión pulmonar; actividad antitusiva que incluye tratamiento de tos crónica asociada con condiciones inflamatorias y secretorias de las vías respiratorias, y tos iatrogénica; rinitis aguda y crónica que incluye rinitis medicamentosa, y rinitis vasomotora; rinitis alérgica perene y estacional incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno); poliposis nasal; infección viral aguda incluyendo el resfriado
45 común, e infección debida al virus sincitial respiratorio, influenza, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus.

(2) (huesos y articulaciones) artritis asociada con o incluyendo osteoartritis/osteoartrosis, tanto primaria como secundaria por ejemplo para displasia congénita de la cadera; espondilitis lumbar y cervical, y dolor de cuello y espalda baja; artritis reumatoide y enfermedad de Still; espondiloartropatías seronegativas incluyendo espondilitis anquilosante, artritis psoriática, artritis reactiva y espondartropatía no diferencial; artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infección y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Potts y síndrome de Poncet; sinovitis aguda y crónica inducida por cristales que incluye gota por uratos, enfermedad por deposición de pirofosfato de calcio, e inflamación de tendón, de la bursa y sinovial relacionada con apatita de calcio; enfermedad de Behcet; síndrome de Sjogren primario y secundario; esclerosis sistémica y escleroderma limitado; lupus eritematoso sistémico, enfermedad de tejido conectivo mixto, y enfermedad de tejido conectivo no
50 diferenciado; miopatías inflamatorias que incluyen dermatomiositis y polimiositis; polimalgia reumática; artritis juvenil
55

- incluyendo artritis inflamatorias idiopáticas de cualquier distribución de articulación y síndromes asociados, y fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas; vasculaturas incluyendo arteritis de células gigantes, arteritis de Takayasu, síndrome de Churg-Strauss, poliarteritis nodosa, poliarteritis microscópica, y vasculitis asociadas con infección viral, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, y paraproteínas; dolor bajo de espalda; fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre de hibernación familiar, enfermedad de Kikuchi; artralgiias inducida por fármacos, tendinitis, y miopatías.
- (3) (piel) psoriasis, dermatitis atópica, dermatitis de contacto u otras dermatosis eccematosas, y reacciones de hipersensibilidad de tipo retardado; fito y fotodermatitis; dermatitis seborreica, dermatitis herpetiforme, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, pioderma gangrenosa, sarcoidosis de piel, lupus eritematoso discoideo, pénfigo, pemfigoide, epidermólisis bullosa, urticaria, angiodermas, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme; celulitis, tanto infecciosa como no infecciosa; paniculitis; linfomas cutáneos, cáncer de piel que no es de melanoma y otras lesiones displásicas; trastornos inducidos por fármacos incluyendo erupciones fijas por fármacos.
- (4) (ojos) blefaritis; conjuntivitis, incluyendo conjuntivitis alérgica vernal y perenne; iritis; uveítis anterior y posterior; coroiditis; autoinmune; trastornos degenerativos o inflamatorios que afectan la retina; oftalmitis incluyendo oftalmitis simpática; sarcoidosis; infecciones incluyendo virales, por hongos, y bacterianas.
- (5) (tracto gastrointestinal) glositis, gingivitis, periodontitis; esofagitis, incluyendo reflujo; gastroenteritis eosinofílica, mastocitosis, enfermedad de Crohn, colitis incluyendo colitis ulcerativa, proctitis, prurito anal; enfermedad celiaca, síndrome de intestino irritable, y alergias relacionadas con alimentos que puede tener efectos remotos del intestino (por ejemplo migraña, rinitis o eczema).
- (6) (abdominal) hepatitis, incluyendo autoinmune, alcohólica y viral; fibrosis y cirrosis del hígado; colecistitis; pancreatitis, tanto aguda como crónica.
- (7) (genitourinario) nefritis incluyendo intersticial y glomerulonefritis; síndrome nefrótico; cistitis incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner; uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis y salpingitis; vulvovaginitis; enfermedad de Peyronie; disfunción eréctil (tanto masculina como femenina).
- (8) (rechazo de aloinjerto) agudo y crónico después de, por ejemplo, trasplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, médula ósea, piel o córnea o después de transfusión sanguínea; o enfermedad crónica injerto contra huésped;
- (9) (SNC) enfermedad de Alzheimer y otros trastornos demenciales incluyendo CJD y nvCJD; amiloidosis; esclerosis múltiple y otros síndromes desmielinizantes; aterosclerosis cerebral y vasculitis; arteritis temporal; miastenia grave; dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico) incluyendo dolor visceral, dolor de cabeza, migraña, neuralgia trigeminal, dolor facial atípico, dolor articular y óseo, dolor por cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas con VIH; neurosarcoidosis; complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunes.
- (10) otros trastornos autoinmunes y alérgicos incluyendo tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, enfermedad de Addison, diabetes mellitus, púrpura trombocitopénica idiopática, fascitis eosinofílica, síndrome por hiper-IgE, síndrome antifosfolipídico.
- (11) otros trastornos con un componente inflamatorio o inmunológico; incluyendo síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, y síndromes paraneoplásicos.
- (12) (Cardiovascular); aterosclerosis, que afecta la circulación coronaria y periférica; pericarditis; miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunes incluyendo sarcoide miocárdico; lesiones por reperusión isquémica; endocarditis, valvulitis, y aortitis incluyendo infecciosa (por ejemplo, sífilítica); vasculaturas; trastornos de las venas proximal y periférica incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis venosa profunda y complicaciones de venas varicosas.
- (13) (Oncología) tratamiento de cánceres comunes incluyendo tumores de próstata, mama, pulmón, ovario, pancreático, de intestino y colon, estómago, piel y cerebro y neoplasias que afectan la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no Hodgkin; incluyendo la prevención y tratamiento de enfermedad metastática y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos.
- (14) Enfermedades asociadas con niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos.

En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí más arriba para uso en terapia. Preferiblemente los compuestos de la invención se usan para tratar enfermedades en las cuales el receptor de quimiocina pertenece a la subfamilia del receptor de CRTh2.

- 5 Las condiciones particulares que pueden tratarse con los compuestos de la invención son asma, rinitis y otras enfermedades en las cuales existen niveles elevados de PGD₂ o sus metabolitos. Se prefiere que los compuestos de la invención se usen para tratar el asma.

- 10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí más arriba en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí más arriba en la fabricación de un medicamento para uso en terapia en combinación con fármacos usados para tratar el asma y la rinitis (tal como esteroides inhalados y orales, agonistas del receptor β_2 inhalados y antagonistas del receptor de leucotrieno orales).

- 15 La invención se refiere además a terapias de combinación en donde un compuesto de fórmula (1) o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable o éster hidrolizable *in vivo* del mismo, o una composición o formulación farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) se administra al mismo tiempo o secuencialmente o como una preparación combinada con otro agente o agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las condiciones enlistadas.

- 20 En particular, para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, EPOC, asma y rinitis alérgica, los compuestos de la invención pueden combinarse con agentes tales como inhibidores del factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) tales como anticuerpos monoclonales anti-TNF (por ejemplo Remicade, CDP-870 y adalimumab) y moléculas de inmunoglobulina del receptor de TNF (tal como Enbrel); inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa (COX)-1 / COX-2 ya sea que se apliquen tópicamente o sistémicamente (tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, azapropazona, pirazolonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina), inhibidores de COX-2 (tales como meloxicam, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, lumarocoxib, parecoxib y etoricoxib); glucocorticosteroides (ya sea que se administren por vía tópica, oral, intramuscular, intravenosa, o intraarticular); metotrexato, leflunomida;
- 25 hidroxiclороquina, d-penicilamina, auranofina u otras preparaciones de oro parenterales u orales.

- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de la biosíntesis de leucotrieno, inhibidor de 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonista de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa (FLAP) tal como zileutón; ABT-761; fenleutón; tepoxalina; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-substituido)-tiofen-2-alsulfonamidas; 2,6-di-tert-butilfenol hidrazonas; metoxitetrahidropiranos tales como Zeneca ZD-2138; el compuesto SB-210661; compuestos de 2-cianoftaleno substituidos con piridinilo tales como L-739,010; compuestos de 2-cianoquinolina tales como L-746,530; compuestos de indol y quinolina tales como MK-591, MK-886, y BAY x 1005.
- 35

- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista del receptor para leucotrienos (LT)B₄ y LTC₄, LTD₄, y LTE₄, seleccionados del grupo que consiste de la fenotiazin-3-1s tal como L-651,392; compuestos amidino tales como CGS-25019c; benzoxalaminas tales como ontazolast; bencenocarboximidamidas tales como BIIL 284/260; y compuestos tales como zafirlukast, ablukast, montelukast, pranlukast, verlukast (MK-679), RG-12525, Ro-245913, iralukast (CGP 45715A), y BAY x 7195.
- 40

- La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) tal como las metilxantaninas incluyendo teofilina y aminofilina; e inhibidores selectivos de la isoenzima PDE incluyendo inhibidores de PDE4 e inhibidores de la isoforma PDE4D, e inhibidores de PDE5.
- 45

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con antagonistas del receptor tipo 1 de histamina tales como cetirizina, loratadina, desloratadina, fexofenadina, acrivastina, terfenadina, astemizol, azelastina, levocabastina, clorfeniramina, prometazina, ciclizina, y mizolastina aplicados oralmente, tópicamente o parenteralmente.

- 50 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un antagonista gastroprotector del receptor tipo 2 de histamina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención con antagonistas del receptor tipo 4 de histamina.

- 5 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente simpatomimético vasoconstrictor agonista del adrenorreceptor alfa-1/alfa-2, tal como propilhexedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, efedrina, pseudoefedrina, clorhidrato de nafazolina, clorhidrato de oximetazolina, clorhidrato de tetrahidrozolina, clorhidrato de xilometazolina, clorhidrato de tramazolina, y clorhidrato de etilnorepinefrina.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anticolinérgicos incluyendo antagonistas del receptor muscarínico (M1, M2, y M3) tales como atropina, hioscina, glicopirrolato, bromuro de ipratropio; bromuro de tiotropio; bromuro de oxitropio; pirenzepina; y telenzepina.

- 10 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agonista del beta-adrenoceptor (incluyendo los subtipos 1-4 del receptor beta) tales como isoprenalina, salbutamol, formoterol, salmeterol, terbutalina, orciprenalina, mesilato de bitolterol, y pirbuterol.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una cromona, incluyendo cromoglicato de sodio y nedocromil sodio.

- 15 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un mimético del factor de crecimiento tipo I similar a la insulina (IGF- 1).

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un glucocorticoide inhalado, tal como flunisolida, acetónido de triamcinolona, dipropionato de beclometasona, budesonida, propionato de fluticasona, ciclesonida, y furoato de mometasona.

- 20 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un inhibidor de las metaloproteasas de matriz (MMP), es decir, las estromelisinas, las collagenasas, y las gelatinasas, así como agrecanasa; especialmente collagenasa-1 (MMP-1), collagenasa-2 (MMP-8), collagenasa-3 (MMP-13), estromelisina-1 (MMP-3), estromelisina-2 (MMP-10), y estromelisina-3 (MMP-11) y MMP-9 y MMP-12.

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

- 30 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con una citoquina o modulador de la función de la citoquina, incluyendo interferón alfa, beta, y gamma; interleuquinas (IL) incluyendo IL1 hasta 15, y antagonistas o inhibidores de interleuquina, incluyendo agentes que actúan en las rutas de señalización de citoquina.

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

- 35 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con otros agentes antiinflamatorios aplicados sistémica o tópicamente incluyendo talidomida y derivados, retinoides, ditanol, y calcipotriol.

- 40 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con un agente antibacteriano incluyendo derivados de penicilina, tetraciclinas, macrólidos, beta-lactamas, fluoroquinolonas, y aminoglicósidos inhalados; y agentes antivirales incluyendo aciclovir, famciclovir, valaciclovir, ganciclovir, cidofovir; amantadina, rimantadina; ribavirina; zanamavir y oseltamavir; inhibidores de proteasa tales como indinavir, nelfinavir, ritonavir, y saquinavir; inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido tales como didanosina, lamivudina, estavudina, zalcitabina, zidovudina; inhibidores de la transcriptasa inversa no de nucleósido tales como nevirapina, efavirenz.

- 45 La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes cardiovasculares tales como bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores del adrenoceptor beta, inhibidores de la enzima que convierte la angiotensina (ACE), antagonistas del receptor de angiotensina-2; agentes que reducen los lípidos tales como estatinas, y fibratos; moduladores de la morfología de las células sanguíneas tales como pentoxifilina; trombolíticos, y anticoagulantes incluyendo inhibidores de la agregación plaquetaria.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes del SNC tales como antidepresivos (tal como sertralina), fármacos contra el Parkinson (tales como deprenyl, L-dopa, Requip, Mirapex, inhibidores de MAOB tales como selegina y rasagilina, inhibidores de comP tales como Tasmar, inhibidores de A-2, inhibidores de la reabsorción de dopamina, antagonistas de NMDA, agonistas de nicotina, agonistas de dopamina e inhibidores de óxido nítrico sintasa neuronal), y fármacos contra el Alzheimer tales como donepecilo, tacrina, inhibidores de COX-2, propentofilina o metrifonato.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes para el tratamiento de dolor agudo y crónico, incluyendo analgésicos que actúan central y periféricamente tales como análogos de opioide y derivados, carbamazepina, fenitoína, valproato de sodio, amitriptilina y otros agentes antidepresivos, y agentes antiinflamatorios no esteroideos.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con agentes anestésicos locales aplicados parenteral o tópicamente tales como lidocaína.

La presente invención se refiere además a la combinación de un compuesto de la invención junto con (i) inhibidores de triptasa; (ii) antagonistas del factor de activación plaquetaria (PAF); (iii) inhibidores de la enzima que convierte la interleuquina (ICE); (iv) inhibidores IMPDH; (v) inhibidores de la adhesión de moléculas incluyendo antagonistas de VLA-4; (vi) catépsinas; (vii) inhibidores de MAP quinasa; (viii) inhibidores de la glucosa-6 fosfato deshidrogenasa; (ix) antagonistas del receptor de kinin-B.sub1. y B.sub2.; (x) agentes contra la gota, por ejemplo, colchicina; (xi) inhibidores de la xantina oxidasa, por ejemplo, alopurinol; (xii) agentes uricosúricos, por ejemplo, probenecid, sulfipirazona, y benzobromarona; (xiii) secretagogos de la hormona de crecimiento; (xiv) factor de crecimiento transformante (TGFβ); (xv) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF); (xvi) factor de crecimiento de fibroblastos, por ejemplo, factor de crecimiento de fibroblastos básicos (bFGF); (xvii) factor estimulante de colonias de macrófagos y granulocitos (GM-CSF); (xviii) crema de capsaicina; (xix) antagonistas del receptor NK.sub1. y NK.sub3. de Taquiquinina seleccionados del grupo que consiste de NKP-608C; SB-233412 (talnetant); y D-4418; (xx) inhibidores de elastasa seleccionados del grupo que consiste de UT-77 y ZD-0892; (xxi) inhibidores de la enzima que convierte TNFα (TACE); (xxii) inhibidores de la óxido nítrico sintasa inducida (iNOS) o (xxiii) molécula homóloga del receptor quimioatrayente expresada en células TH2, (antagonistas de CRTH2) (xxiv) inhibidores de P38.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en combinación con agentes antiosteoporosis incluyendo agentes hormonales tales como raloxifeno, y bifosfonatos tal como alendronato.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento de osteoartritis. Los agentes apropiados para usarse en combinación incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos estándar (de aquí en adelante los NSAID) tales como piroxicam, diclofenaco, ácidos propiónicos tales como naproxeno, flubiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno e ibuprofeno, fenamatos tales como ácido mefenámico, indometacina, sulindac, apazona, pirazonas tales como fenilbutazona, salicilatos tales como aspirina, inhibidores de COX-2 tales como celecoxib, valdecoxib, rofecoxib y etoricoxib, analgésicos, y terapias intraarticulares tales como corticosteroides y derivados de ácido hialurónico, y complementos nutricionales tales como glucosamina.

Los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con agentes terapéuticos existentes para el tratamiento del cáncer. Los agentes apropiados para usarse en combinación incluyen:

(i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes de alquilación (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalan, clorambucilo, busulfán y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina, hidroxiurea, gemcitabina y paclitaxel; antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tales como taxol y taxotere) e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecano y camptotecinas);

(ii) agentes citostáticos tal como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), subreguladores del receptor de estrógeno (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuporelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo acetato de megestrol), inhibidores de aromatasa (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5α-reductasa tales como finasteride;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastato e inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno uroquinasa);

- (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos del receptor del factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab y el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [C225]), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, AZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)-quinazolin-4-amina (CI 1033)), por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas y por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos;
- 10 (v) agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, (por ejemplo el anticuerpo del factor de crecimiento celular endotelial antivascular bevacizumab, compuestos tales como aquellos divulgados en las solicitudes de patente internacionales WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354) y compuestos que trabajan por medio de otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función $\alpha\beta 3$ de la integrina y angiostatina);
- 15 (vi) agentes que causan daño vascular, tales como combretastatina A4 y los compuestos divulgados en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;
- (vii) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que se dirigen a los objetivos enlistados arriba, tales como ISIS 2503, un anti-ras antisentido;
- 20 (viii) enfoques de terapia génica, que incluyen por ejemplo enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (tratamiento de profármacos enzimáticos dirigidos al gen) tales como aquellos que usan citosina desaminasa, timidina quinasa o una enzima nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y
- 25 (ix) enfoques de inmunoterapia, que incluyen por ejemplo enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleuquina 2, interleuquina 4 o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunes transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citoquina, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citoquina y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.
- 30 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso del compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades o condiciones humanas en las cuales es benéfica la modulación de la actividad del receptor de CRTh2.
- 35 En el contexto de la presente especificación, el término "terapia" también incluye "profilaxis" salvo que se hagan indicaciones específicas en contrario. Los términos "terapéutico" y "terapéuticamente" deben interpretarse en consecuencia.
- 40 Las enfermedades mediadas por PGD2 o sus metabolitos en donde el prostanoide se enlaza a su receptor (especialmente el receptor CRTh2), pueden ser tratadas mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, como se define aquí más arriba.
- 45 Una enfermedad inflamatoria, especialmente psoriasis, puede ser tratada en un paciente que padece de, o está en riesgo de padecer dicha enfermedad, mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí más arriba.
- Para los usos terapéuticos antes mencionados, la dosis administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado.
- 50 El compuesto de la fórmula (I), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden usarse por si mismos, pero en general se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual la fórmula (I) compuesto/sal/solvato (ingrediente activo) está en asociación con el adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica preferiblemente comprenderá desde 0,05 hasta 99% en peso (por ciento en peso), más preferiblemente desde 0,05

hasta 80% en peso, aún más preferiblemente desde 0,10 hasta 70% en peso, y aún más preferiblemente desde 0,10 hasta 50% en peso, de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso se dan con base en la composición total.

- 5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define aquí más arriba, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse tópicamente (por ejemplo, a los pulmones y/o vías respiratorias o a la piel) en forma de soluciones, suspensiones, aerosoles de heptafluoroalcano y formulaciones en polvo seco; o sistémicamente, por ejemplo, por administración oral en forma de tabletas, cápsulas, jarabes, polvos o gránulos, o por administración parenteral en forma de soluciones o suspensiones, o por administración subcutánea o por administración rectal en forma de supositorios o en forma transdérmica. Preferiblemente el compuesto de la invención se administra en forma oral.

La invención se ilustra ahora mediante los siguientes ejemplos no limitantes en los cuales, salvo que se establezca de otra manera:

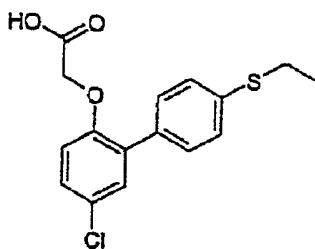
- (i) cuando se suministran, los datos de RMN ^1H se indican en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, se dan en partes por millón (ppm) respecto a tetrametil silano (TMS) como estándar interno;
- 15 (ii) espectro de masas (MS): en general solo se reportan los iones que indican la masa original y, a menos que se establezca otra cosa, el ion de masa indicado es el ion de masa positiva - $(\text{M}+\text{H})^+$;
- (iii) los compuestos del título de los ejemplos y métodos se denominaron usando el ACD/nombre y el ACD/nombre del grupo (versión 6,0) de Advanced Chemical Development Inc, Canadá;
- 20 (iv) menos que se indique otra cosa, la HPLC de fase inversa se realizó usando una columna de sílice de fase inversa Symmetry NovaPak o Ex-Terra;
- (v) los disolventes se secaron con MgSO_4 o Na_2SO_4

(vi) se usan las siguientes abreviaturas:

	EtOAc	Acetato de etilo
	DCM	Diclorometano
25	NMP	N-metil-pirrolidina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	THF	tetrahidrofurano
	mcpba	ácido 3-cloroperoxibenzoico (Aldrich 77% máx.)
	$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II), en complejo con diclorometano
30	TA	temperatura ambiente

Ejemplo 1

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



(i) (2-Bromo-4-clorofenoxi)acetato de ter-butilo

5 Se añadió bromoacetato de ter-butilo (2,6 ml) a una mezcla agitada de 4-bromo-2-clorofenol (3 g) y carbonato de potasio (6,2 g) en DMF (40 ml) a TA. Después de 16 horas la reacción se dividió entre éter dietílico y agua, los orgánicos se separaron, secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc / isohexano al 4%. Rendimiento 4,05 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,55 (1H, d); 7,21 (1H, dd); 6,72 (1H, d); 4,57 (2H, s); 1,48 (9H, s)

(ii) {[5-Cloro-4'-(etiltio)bifenil-2-il]oxi}acetato de ter-butilo

10 Se calentó a reflujo una mezcla del producto de la etapa (i) (2 g), ácido 4-(etiltio)fenilborónico (1,5 g), fluoruro de cesio (2 g) y Pd(dppf)Cl_2 (0,2 g) en dioxano (40 ml) durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla se dividió entre éter dietílico y agua. Los orgánicos se separaron, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 5%. Rendimiento 0,92 g.

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

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

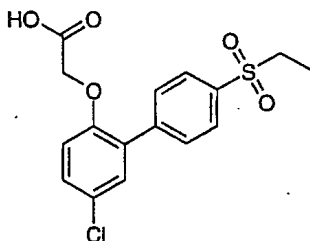
15 Se preparó el compuesto del título mediante la agitación de una mezcla del producto de la etapa (ii) (0,3 g) y ácido trifluoroacético (4 ml) en DCM (10 ml) a TA durante 5 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida, el residuo se trituró con éter dietílico luego se purificó por HPLC de fase inversa. Rendimiento 0,106 g.

RMN ^1H DMSO-d_6 : δ 13,07 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,35 - 7,33 (4H, m); 7,02 (1H, d); 4,74 (2H, s); 3,02 (2H, q); 1,27 (3H, t).

EM: APCI (-ve): 321/3 (M-1)

20 Ejemplo 2

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



(i) {[5-Cloro-4'-(etilsulfonil)bifenil-2-il]oxi}acetato de ter-butilo

25 Se añadió Mcpba (1,2 g) a una solución agitada del producto del ejemplo 1 etapa (ii) (0,6 g) en DCM (10 ml) a TA. Después de 4 h, se dividió la mezcla entre DCM y solución de metabisulfito de sodio acuoso, los orgánicos se separaron, se lavaron con solución acuosa de carbonato ácido de sodio, agua, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. Rendimiento 0,65 g

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

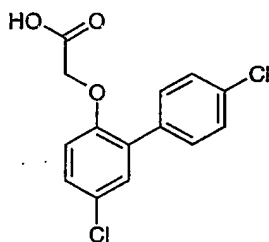
30 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,226 g.

RMN ^1H DMSO-d_6 : δ 13,14 (1H, s); 7,92 (2H, d); 7,87 (2H, d); 7,45 - 7,42 (2H, m); 7,10 (1H, d); 4,79 (2H, s); 3,35 (2H, q); 1,15 (3H, t)

EM: APCI (-ve): 353/5 (M-1)

Ejemplo 3

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



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

5 Se preparó el compuesto del subtítulo por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 4-clorofenilborónico. Rendimiento 0,63 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,54 - 7,22 (6H, m); 6,76 (1H, dd); 4,48 (2H, s); 1,47 (9H, s)

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

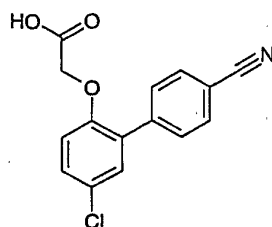
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,224 g.

10 RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,00 (1H, s); 7,61 (2H, d); 7,48 (2H, d); 7,41 - 7,36 (2H, m); 7,05 (1H, d); 4,75 (2H, s)

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

Ejemplo 4

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



15 (i) [(5-Cloro-4'-cianobifenil-2-il)oxi]acetato de ter-butilo

Se preparó el compuesto del subtítulo por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 4-cianofenilborónico. Rendimiento 0,524 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,70 (4H, s); 7,32 - 7,26 (2H, m); 6,79 (1H, d); 4,51 (2H, s); 1,48 (9H, s)

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

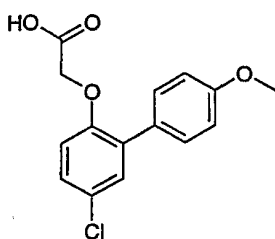
20 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,109 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,14 (1H, s); 7,90 (2H, d); 7,80 (2H, d); 7,45 - 7,41 (2H, m); 7,10 (1H, d); 4,78 (2H, s)

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

Ejemplo 5

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



(i) [(5-Cloro-4'-metoxibifenil-2-il)oxi]acetato de ter-butilo

Se preparó el compuesto del subtítulo por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 4-metoxifenilborónico. Rendimiento 0,610 g.

5 RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,54 (2H, d); 7,31 - 7,18 (2H, m); 6,96 (2H, d); 6,76 (1H, d); 4,46 (2H, s); 3,84 (3H, s); 1,46 (9H, s)

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

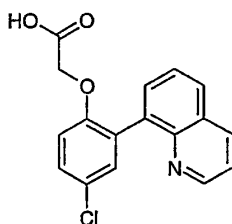
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,119 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,08 (1H, s); 7,53 (2H, d); 7,32 - 7,29 (2H, m); 7,01 - 6,96 (3H, m); 4,72 (2H, s); 3,79 (3H, s)

10 EM: APCI (-ve): 291/3 (M-1)

Ejemplo 6

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



(i) (4-Cloro-2-quinolin-8-ilfenoxi)acetato de ter-butilo

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 8-quinolin borónico. Rendimiento 0,356 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,90 - 8,88 (1H, m); 8,18 (1H, d); 7,85 (1H, d); 7,76 (1H, d); 7,60 (1H, t); 7,40 - 7,30 (3H, m); 6,87 (1H, d); 4,37 (2H, s); 1,37 (9H, s).

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

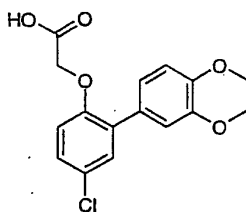
20 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,25 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,91 - 8,89 (1H, m); 8,62 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,85 - 7,67 (3H, m); 7,46 (1H, dd); 7,38 (1H, d); 7,09 (1H, d); 4,61 (2H, s)

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

25 Ejemplo 7

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



(i) [(5-Cloro-3',4'-dimetoxibifenil-2-il)oxi]acetato de ter-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 3,4-dimetoxifenilborónico. Rendimiento 0,86 g.

5 RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,33 - 7,12 (4H, m); 6,93 (1H, d); 6,79 (1H, d); 4,46 (2H, s); 3,93 (3H, s); 3,92 (3H, s); 1,46 (9H, s)

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

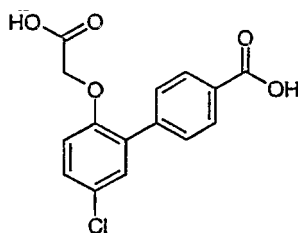
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,32 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,08 (1H, s); 7,36 - 7,27 (3H, m); 7,12 - 6,98 (3H, m); 4,74 (2H, s); 3,78 (6H, 2xs)

10 EM: APCI (-ve): 321/3 (M-1)

Ejemplo 8

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



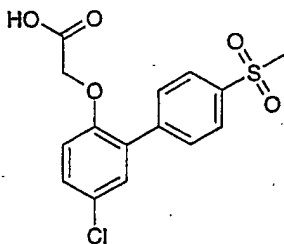
15 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (ii) y etapa (iii) usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 4-carboxifenilborónico. Rendimiento 0,035 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,98 - 7,38 (6H, m); 7,08 - 7,05 (1H, m); 4,75 (2H, s)

EM: APCI (-ve): 305 (M-1)

Ejemplo 9

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



20

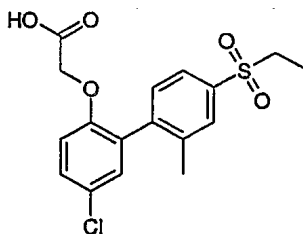
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (ii) y del ejemplo 2 usando el producto del ejemplo 1 etapa (i) y ácido 4-(metiltio)bencenoborónico. Rendimiento 0,1 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,97 - 7,08 (7H, m); 4,78 (2H, s); 3,31 (3H, bs)

EM: APCI (-ve): 339 (M-1)

Ejemplo 10

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



5 (i) Sulfuro de 4-bromo-3-metilfenil etilo

Se añadió bromo (2,2 ml) a una solución de 1-(etiltio)-3- metilbenceno (6,6 g) en ácido acético (20 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla a TA durante 2 h, luego se removió el solvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM. Rendimiento 6,6 g.

EM: APCI (+ve): 247/9 (M+1)

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

Una mezcla del producto de la etapa (i) (6,6 g), 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolano (1,94 ml), trietilamina (2,4 ml), acetato de paladio (0,06 g) y 2-(díciclohexilfosfino)bifenilo (0,3 g) en dioxano (20 ml) se calentó a 85°C durante 2 h. Se detuvo la mezcla con solución acuosa de cloruro de amonio, se extrajo con éter dietílico, los orgánicos se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con isohexano/DCM al 50%. Rendimiento 0,7 g.

RMN ¹H CDCl₃: δ 7,66 (1H, d); 7,08 - 7,05 (2H, m); 2,94 - 2,92 (2H, q); 2,5 (3H, s); 1,43 - 1,27 (15H, m)

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

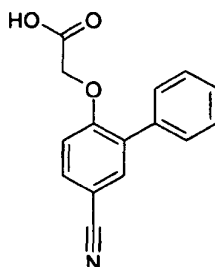
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (ii) y del ejemplo 2 usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 1 etapa (i). Rendimiento 0,035 g.

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,79 - 6,99 (6H, m); 4,67 (2H, s); 3,35 (2H, q); 2,23 (3H, s); 1,15 (3H, t)

EM: APCI (-ve): 367 (M-1)

Ejemplo 11

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



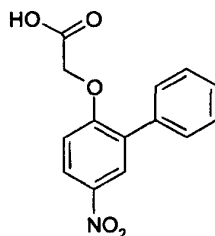
25 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 usando 3-bromo-4-hidroxibenzonitrilo y ácido fenilborónico. Rendimiento 0,175 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,18 (1H, s); 7,81 - 7,17 (BH, m); 4,87 (2H, s)

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

Ejemplo comparativo 12

Ácido {[5-nitrobifenil-2-il]oxi}acético



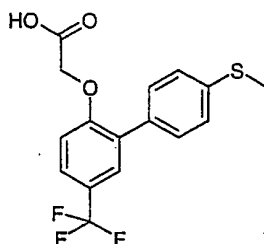
- 5 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 usando 2-bromo-4-nitrofenol y ácido fenilborónico. Rendimiento 0,065 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,26 (1H, s); 8,23 (1H, dd); 8,12 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,50 - 7,38 (3H, m); 7,25 (1H, d); 4,94 (2H, s)

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

10 Ejemplo 13

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



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

- 15 Se añadieron yoduro de sodio (3,32 g) luego cloramina-T (5,91 g) a una solución agitada de 4- trifluorometilfenol (3,0 g) en DMF (30 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla a TA, se agitó durante 1 h, se diluyó con ácido clorhídrico diluido luego se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica se lavo con solución de tiosulfato de sodio acuoso, se secó y el disolvente se removió bajo presión reducida. Rendimiento 5,25 g.

EM: APCI (-ve): 287 (M-1)

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

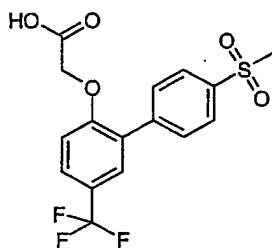
- 20 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 usando el producto de la etapa (i) y ácido 4-(metiltio)bencenoborónico. Rendimiento 0,13 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,16 (1H, s); 7,68 - 7,18 (7H, m); 4,85 (2H, s); 2,51 (3H, s)

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

Ejemplo 14

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



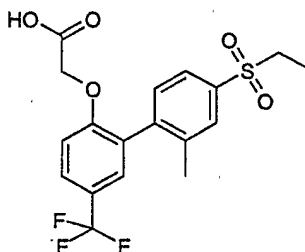
Se preparó el compuesto del título por los métodos del ejemplo 1 y 2 usando el producto del ejemplo 13 etapa (i) y ácido 4-(metiltio)bencenoborónico. Rendimiento 0,14 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 13,21 (1H, s); 8,00 - 7,69 (6H, m); 7,27 (1H, d); 4,89 (2H, s); 3,27 (3H, s).

5 EM: APCI (-ve): 373 (M-1)

Ejemplo 15

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



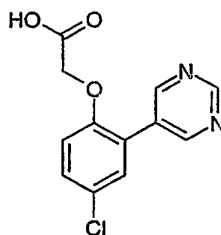
10 El compuesto del título se preparó por los métodos del ejemplo 1 y 2 usando el producto del ejemplo 13 etapa (i) y el producto del ejemplo 10 etapa (ii). Rendimiento 0,055 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,80 - 7,12 (6H, m); 4,63 (2H, s); 3,39 - 3,29 (2H, q); 2,23 (3H, s); 1,18 - 1,11 (3H, t)

EM: APCI (-ve): 401 (M-1)

Ejemplo 16

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



15

(i) Bencil 2-bromo-4-clorofenilo éter

Se añadió bromuro de bencilo (13,1 ml) a una mezcla agitada de 2-bromo-4-clorofenol (20,7 g) y carbonato de potasio (27,6 g) en DMF (200 ml). Después de 72 h, la mezcla se dividió entre éter dietílico y agua, la capa orgánica se lavó con agua, se secó y el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc / isohexano al 2%. Rendimiento 18,1 g.

20

RMN ^1H CDCl $_3$: δ 7,55 (1H, s); 7,46 - 7,18 (6H, m); 6,84 (1H, d); 5,14 (2H, s)

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

- 5 Se añadió gota a gota una solución de butil litio (1,6 M en hexano) (50 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (i) (23 g) en éter dietílico (300 ml) a -70°C. Después de 1 h, se añadieron 18 ml adicionales de butil litio, se dejó durante 0,75 h, luego se añadió trimetilborato (10 ml) y se calentó la mezcla a TA y se dejó durante 16 h. Se añadió ácido clorhídrico 2 M (100 ml), se agitó durante 1 hora, luego se separó la capa orgánica y se extrajo con solución acuosa de hidróxido de sodio. Se aciduló la capa básica con solución de ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con éter dietílico el cual se secó y evaporó bajo presión reducida. Se trituró el residuo con isohexano y se filtró. Rendimiento 10,8 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,82 (1H, d); 7,44 - 7,34 (6H, m); 6,90 (1H, d); 5,99 (2H, s); 5,12 (2H, s)

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

- 10 Una mezcla del producto de la etapa (ii) (0,2 g), 5-bromopirimidina (0,16 g), carbonato de sodio (0,21 g) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (0,05 g) en dioxano (6 ml) se calentó a reflujo durante 48 h. La mezcla se dividió entre EtOAc y agua, los orgánicos se separaron, secaron, y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 20%. Rendimiento 0,283 g.

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

- 15 (iv) 4-Cloro-2-pirimidin-5-ilfenol

Se hidrogenó una mezcla del producto de la etapa (iii) (0,28 g), paladio sobre carbono al 10% (0,04 g) en etanol (20 ml) a 2 Bar durante 24 h. Después de la filtración se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Rendimiento 0,19 g.

EM: APCI (+ve): 207/9 (M+1)

- 20 (v) (4-Cloro-2-pirimidin-5-ilfenoxi)acetato de ter-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i). Rendimiento 0,216 g.

EM: APCI (+ve): 321/3 (M+1)

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

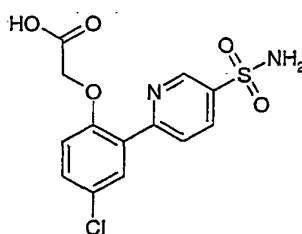
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii). Rendimiento 0,033 g.

- 25 RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 9,15 (1H, s); 9,08 (2H, s); 7,57 (1H, d); 7,44 (1H, dd); 7,10 (1H, d); 4,67 (2H, s)

EM: APCI (+ve): 265/7 (M+1)

Ejemplo 17

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



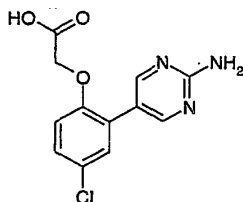
- 30 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16. Rendimiento 0,022 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,19 (1H, s); 9,05 (1H, s); 8,29 (1H, d); 8,21 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,65 (2H, s); 7,49 (1H, dd); 7,16 (1H, d); 4,86 (2H, s).

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

Ejemplo 18

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



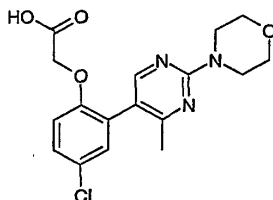
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16. Rendimiento 0,036 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,56 (2H, s); 7,45 (1H, d); 7,33 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 4,76 (2H, s).

5 EM: APCI (+ve): 280/2 (M+1)

Ejemplo 19

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



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

10 Se añadió clorhidrato 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (8,6 g) a una solución de ácido (2-benciloxi-5-clorofenil)-acético (10,6 g), clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (4,4 g), 1-hidroxibenzotriazol (6,9 g) y N,N-diisopropiletilamina (20 ml) en DMF (150 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 16 h, luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron con ácido clorhídrico 2 M, agua, se secaron, y evaporaron bajo presión reducida. Rendimiento 12,2 g.

15 EM: APCI (+Ve): 320/2 (M+1)

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

20 Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilmagnesio (3 M en THF) (6 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (i) (5,2 g) en THF (150 ml) a -70°C . Después de 1 h se calentó la mezcla a TA, se agitó durante 1 h luego se detuvo con solución acuosa de cloruro de amonio. Se dividió la mezcla entre éter dietílico y agua, los orgánicos se separaron, secaron, y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 10%. Rendimiento 2,22 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,40 - 7,30 (5H, m); 7,26 - 7,12 (2H, m); 6,85 (1H, d); 5,03 (2H, s); 3,67 (2H, s); 2,12 (3H, s).

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

25 Se calentó una mezcla del producto de la etapa (ii) (5,72 g) y dimetilformamida dimetil acetal (3,5 ml) en tolueno (50 ml) a 100°C durante 12 h. Se evaporó el disolvente bajo presión reducida para producir un aceite, 6,37 g.

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

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

30 Se añadió una solución del producto de la etapa (iii) (4,3 g) en etanol (20 ml) a una mezcla agitada de etóxido de sodio (0,98 g) y sulfato de S-metilisotioronio (2 g) en etanol (30 ml), y se calentó la mezcla a reflujo durante 8 h. Se añadieron 2 g adicional de sulfato de S-metilisotioronio y 1,18 g de etóxido de sodio y se continuó el calentamiento durante 16 h. Se enfrió la mezcla, se dividió entre éter dietílico y agua, los orgánicos se lavaron con agua, se

secaron, y evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc / isohexano al 3-5%. Rendimiento 1,84 g.

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

(v) 5-[2-(Benciloxi)-5-clorofenil]-4-metil-2-(metilsulfonyl)pirimidina

- 5 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i). Rendimiento 0,85 g.

EM: APCI (+ve): 389/91 (M+1).

(vi) 4-Cloro-2-[4-metil-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il]fenol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv). Rendimiento 0,5 g.

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

- 10 (vii) {4-Cloro-2-[4-metil-2-(metilsulfonyl)pirimidin-5-il]fenoxi}acetato de ter-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i). Rendimiento 0,65 g.

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

(viii) [4-Cloro-2-(4-metil-2-morfolin-4-ilpirimidin-5-il)fenoxi]acetato de ter-butilo

- 15 Se calentó una solución del producto de la etapa (vii) (0,15 g) y morfolina (0,15 ml) en dioxano (3 ml) a 90°C durante 24 h, se enfrió y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto se usó sin purificar.

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

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

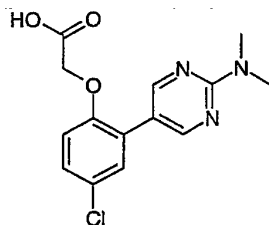
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (iii). Rendimiento 0,046 g.

- 20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,12 (1H, s); 7,39 (1H, dd); 7,25 (1H, d); 7,00 (1H, d); 4,71 (2H, s); 3,73 - 3,67 (8H, m); 2,18 (3H, s)

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

Ejemplo 20

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



- 25 (i) 5-[2-(Benciloxi)-5-clorofenil]-2-cloropirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 16 etapa (ii) (3,2 g) y 2-cloro-5-bromopirimidina (2,59 g). Rendimiento 2,43 g.

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

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

Se añadió propanotiol (3,1 ml) a una suspensión agitada de hidruro de sodio (1,4 g, 60% en aceite) en DMF (30 ml). Después de 1 hora se añadió una solución del producto de la etapa (i) (2,4 g) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a TA durante 1 hora luego se dividió entre EtOAc y agua. Los orgánicos se lavaron con agua, salmuera, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 5%. Rendimiento 1,87 g.

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

(iii) 5-[2-(Benciloxi)-5-clorofenil]-2-{propilsulfonil}pirimidina

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii).

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

10 (iv) {4-Cloro-2-[2-(propilsulfonil)pirimidin-5-il]fenoxi}acetato de ter-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv) y del ejemplo 1 etapa (i) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 1,04 g.

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

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

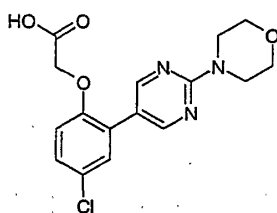
15 Se añadió clorhidrato de dimetilamina (0,82 g) a una solución agitada del producto de la etapa (iv) (0,2 g) y N,N-diisopropiletilamina (0,9 ml) en NMP (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 90°C durante 6 h luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó y evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en DCM (10 ml) luego se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó durante 18 h a TA. Se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad y se purificó el residuo por HPLC en fase inversa seguido por trituración con metanol para producir un sólido de color blanco. Rendimiento 0,035 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,60 (2H, s); 7,42 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,05 (1H, d); 4,77 (2H, s); 3,16 (6H, s).

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

Ejemplo 21

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



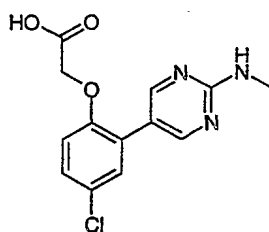
Se preparó el compuesto del título del producto del ejemplo 20 etapa (iv) y morfolina por el método del ejemplo 20 etapa (v).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,10 (1H, s a); 8,65 (2H, s); 7,45 (1H, d); 7,34 (1H, dd); 7,06 (1H, d); 4,77 (2H, s); 3,75 (4H, m); 3,67 (4H, m).

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

Ejemplo 22

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



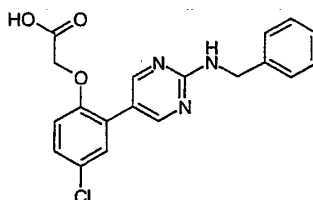
Se preparó el compuesto del título del producto del ejemplo 20 etapa (iv) y clorhidrato de metilamina por el método del ejemplo 20 etapa (v).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,54 (2H, s); 7,42 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,25 (1H, s a); 7,04 (1H, d); 4,76 (2H, s); 2,84 (3H, s).

5 EM: APCI (-ve) 292 (M-1)

Ejemplo 23

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



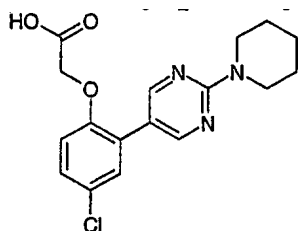
10 El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 etapa (iv) y bencilamina por el método del ejemplo 20 etapa (V).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,09 (1H, s a); 8,54 (2H, s); 7,90 (1H, t); 7,42 (1H, d); 7,35 - 7,29 (SH, m); 7,22 (1H, m); 7,03 (1H, d); 4,76 (2H, s); 4,55 (2H, d).

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

Ejemplo 24

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



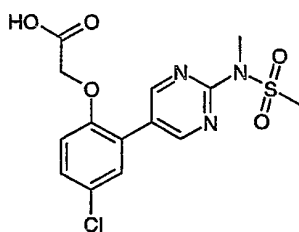
El compuesto del título se preparó a partir del producto del ejemplo 20 etapa (iv) y piperidina por el método del ejemplo 20 etapa (v).

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,10 (1H, s a); 8,59 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,04 (1H, d); 4,77 (2H, s); 3,79 (4H, t); 1,65 (2H, m); 1,53 (4H, m)

EM: APCI (-ve) 346 (M-1)

Ejemplo 25

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



(i) N-(5-Bromopirimidin-2-il)-N-metil-metano-sulfonamida

- 5 Se añadió hidruro de sodio (0,22 g, 60% en aceite) a una solución de (5-bromopirimidin-2-il)metilamina (0,85 g) en DMF (10 ml) a 0°C y se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota cloruro metanosulfonilo (0,62 g), se calentó la mezcla a TA y se agitó durante 2 h adicionales. Se detuvo la reacción con agua y luego se extrajo con EtOAc. Los orgánicos se lavaron con agua, se secaron, y evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol/DCM al 1%. Rendimiento 0,42 g.

EM: APCI (+ve): 266 (M+1)

(ii) N-[5-(5-Cloro-2-hidroxifenil)pirimidin-2-il]-N-metil-metano-sulfonamida

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 2-hidroxi-5-cloroborónico (0,27 g). Rendimiento 0,2 g

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

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

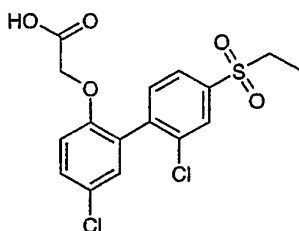
- 15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) y (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,017 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,16 (1H, s); 8,94 (ZH, s); 7,57 (1H, d); 7,45 - 7,42 (1H, m); 7,14 (1H, d); 4,82 (2H, s); 3,55 (3H, s); 3,47 (3H, s).

EM: APCI (-ve): 370 (M-1)

Ejemplo 26

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



(i) 2-Cloro-4-(etiltio)-1-yodo-benceno

- 25 Se calentó una solución de 3-cloro-4-yodo-anilina (5,6 g), nitrito de isoamilo (8,8 ml) y disulfuro de etilo (13,4 ml) en acetonitrilo (100 ml) a 60°C durante 24 h. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo / isohexano al 1%. Rendimiento 4,02 g.

RMN ¹H CDCl₃: δ 7,70 (1H, a); 7,36 (1H, d); 6,87 (1H, dd); 2,94 (2H, q); 1,32 (3H, t)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y el producto del ejemplo 16 etapa (ii). Rendimiento 3,64 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,4 (1H, s); 7,32 - 7,18 (9H, m); 6,92 (1H, d); 5,03 (2H, s); 2,99 (2H, q); 1,36 (3H, t)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 3,8 g

5 RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,00 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,36 - 7,20 (7H, m); 6,95 (1H, d); 5,04 (2H, s); 3,16 (2H, q); 1,32 (3H, t)

(iv) 2',5-Dicloro-4'-(etilsulfonyl)-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 2,44 g.

10 RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,03 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,30 (1H, d); 7,16 (1H, s); 6,92 (1H, d); 5,20 (2H, s); 3,17 (2H, q); 1,36 (3H, t)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) usando el producto de la etapa (iv) y bromoacetato de etilo. Rendimiento 2,23 g

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

Se agitó una mezcla del producto de la etapa (v) (2,23 g), hidróxido de sodio acuoso 1 M (10 ml) y THF (20 ml) a TA durante 3 h. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con éter dietílico y los orgánicos se lavaron con agua, se secaron, y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó del acetato de etilo / isohexano. Rendimiento 0,45 g.

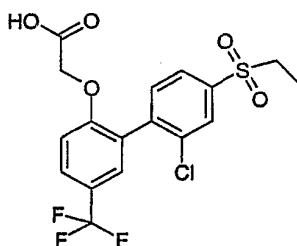
20 RMN ^1H CDCl_3 : δ 13,02 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,89 (1H, d); 7,69 (1H, d); 7,48 (1H, dd); 7,34 (1H, d); 7,08 (1H, d); 4,70 (2H, s); 3,44 (2H, q); 1,16 (3H, t)

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

P. F. 163 - 4°C

Ejemplo 27

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



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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (i) usando 2-bromo-4-trifluorometilfenol. Rendimiento 58,7 g

30 RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,83 (1H, s); 7,51 - 7,32 (6H, m); 6,98 (1H, d); 5,21 (2H, s)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 30,7 g

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,14 (1H, d); 7,68 (1H, dd); 7,44 - 7,39 (5H, m); 7,05 (1H, d); 5,79 (2H, s); 5,20 (2H, s)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 3,54 g

5 (iv) 2'-Cloro-4'-(etiltio)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

Se agitó una mezcla de acetato de paladio (0,045 g) y tri-p-tolilfosfina (0,213 g) en metanol (10 ml) a TA durante 30 min. Se añadieron el producto de la etapa (iii) (1 g), carbonato de sodio (1,27 g), el producto del ejemplo (26) etapa (i) (1,19 g) y metanol (20 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 h. Se removió el solvente bajo presión reducida y el residuo se dividió entre éter dietílico y ácido clorhídrico 2 M. Los orgánicos se separaron, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo / isohexano al 10%. Rendimiento 0,503 g

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

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

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) usando el producto de la etapa (iv). Rendimiento 0,277 g

EM: ESI (-ve): 363/5 (M-1)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) usando el producto de la etapa (v). Rendimiento 0,253 g

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

Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (vi). Rendimiento 0,154 g

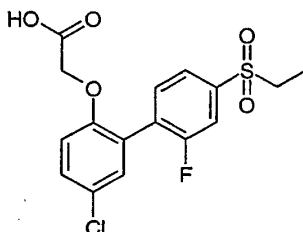
RMN ^1H CDCl_3 : δ 13,12 (1H, s); 8,04 (1H, s); 7,91 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,72 (1H, d); 7,63 (1H, s); 7,25 (1H, d); 4,82 (2H, s); 3,45 (2H, q); 1,17 (3H, t)

25 EM: APCI (-ve): 421/3 (M-1)

P. F. 167°C

Ejemplo 28

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



30 (i) 1-Bromo-4-(etiltio)-2-fluoro-benceno

Se añadió bromo (0,3 mol) a una solución de 1-etilsulfanil-3-fluoro-benceno (1 g) en cloroformo (20 ml) a 0°C luego se calentó a TA. Después de 2 h se diluyó la mezcla con DCM, se lavó con solución acuosa de tiosulfato de sodio, se secó, y evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico / isohexano al 10%. Rendimiento 1,2 g

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,44 - 6,93 (3H, m); 2,99 - 2,90 (2H, q); 1,42 - 1,30 (3H, t).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,94 g

5 RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,81 - 7,07 (3H, m); 3,17 - 3,10 (2H, q); 1,32 - 1,19 (3H, t).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 16 etapa (ii). Rendimiento 0,55 g

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,73 - 6,96 (11H, m); 5,09 (2H, s); 3,19 - 3,13 (2H, q); 1,33 - 1,27 (3H, t).

10 (iv) 5-Cloro-4'-(etilsulfonil)-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv) usando el producto de la etapa (ii), Rendimiento 0,35 g

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

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

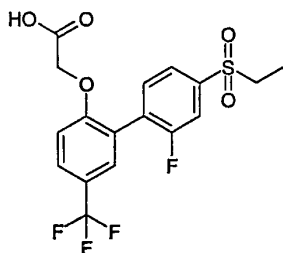
15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) y etapa (iii) usando el producto de la etapa (iv). Rendimiento 0,205 g

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,81 - 7,08 (6H, m); 4,73 (2H, s); 3,44 - 3,39 (2H, q); 1,17 - 1,14 (3H, t).

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

Ejemplo 29

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



El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 28. Rendimiento 0,26 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,96 - 7,57 (5H, m); 7,09 - 7,07 (1H, d); 4,31 (2H, s); 3,44 - 3,35 (2H, q); 1,18 - 1,14 (3H, t).

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

25 Ejemplo 30

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

Se añadió yodoetano (0,84 ml) a una solución agitada de 3-trifluorometil-tiofenol (2 g) y carbonato de potasio (1,42 g) en DMF (20 ml). Después de 72 h la mezcla se dividió entre éter dietílico y agua, los orgánicos se separaron, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ácido acético (20 ml), se enfrió a 0°C, luego se añadió bromo (0,51 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 16 horas, el solvente se removió bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con DCM / isohexano al 25%. Rendimiento 2,05 g

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-borónico. Rendimiento 0,26 g

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii).
Rendimiento 0,26 g

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

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

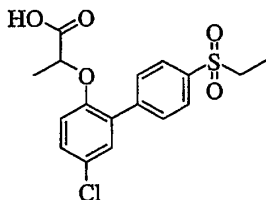
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) y del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 0.045 g

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,62 - 7,01 (6H, m); 4,69 - 4,66 (2H, s); 4,20 - 4,10 (2H, q); 1,40 - 1,35 (3H, t).

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

Ejemplo 31

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



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

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

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,54 - 7,16 (2H, m); 6,74 - 6,71 (1H, d); 3,70 (3H, s); 1,78 - 1,76 (1H, d); 1,48 (9H, s).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 4-(etilio)bencenoborónico. Rendimiento 1,2 g.

EM: APCI (-ve) 336 (M-1) -t-butilo

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

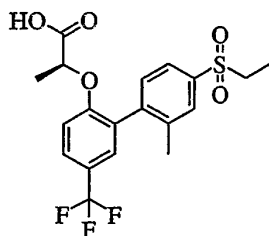
- 5 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) y del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,08 g

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,97 - 6,96 (7H, m); 4,79 - 4,76 (1H, m); 3,39 - 3,31 (2H, t); 1,39 - 1,37 (3H, d); 1,16 - 1,07 (3H, t).

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

10 Ejemplo 32

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



(i) 1-Bromo-4-(etilsulfonyl)-2-metil-benceno

- 15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 2 etapa (i) usando el producto del ejemplo 10 etapa (i). Rendimiento 4,3 g.

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

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (ii) usando el producto del ejemplo 27 etapa (i). Rendimiento 5,5 g.

- 20 RMN ¹H CDCl₃: δ 8,14 - 7,62 (2H, m); 7,43 - 7,38 (5H, m); 7,01 (1H, m); 5,67 (2H, s); 5,19 - 5,16 (2H, s)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y (ii). Rendimiento 2,72 g.

EM: ESI (+ve) 452 (M+1+NH₃)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iv) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 2,1 g.

EM: ESI (+ve) 362 (M+1+NH₃)

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

- 30 Se añadió azodicarboxilato de dietilo (0,14 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (iv) (0,3 g), metil-R-lactato (0,083 ml) y trifenilfosfina (0,228 g) en THF (10 ml) a 0°C. Después de 4 h, se diluyó la mezcla con agua y se

extrajo con acetato de etilo, los orgánicos se separaron, secaron y evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico / isohexano al 50%. Rendimiento 0,4 g

EM: ESI (+ve) 448 (M+1+NH₃)

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

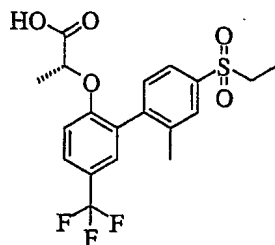
- 5 Se agitó una mezcla del producto de la etapa (v) (0,4 g) e hidróxido de litio (2 equiv.) en THF (10 ml) y agua (10 ml) a TA durante la noche. La mezcla se dividió entre acetato de etilo /agua, se aciduló la capa acuosa con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC en fase inversa. Rendimiento 0,035 g

10 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,78 - 7,44 (5H, m); 7,16 - 7,14 (1H, d); 4,91 - 4,86 (1H, q); 3,30 - 3,25 (2H, q); 2,22 (3H, s); 1,33 - 1,24 (3H, d); 1,10 - 1,07 (3H, t).

EM: ESI (+ve) 434 (M+1+NH₃)

Ejemplo 33

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



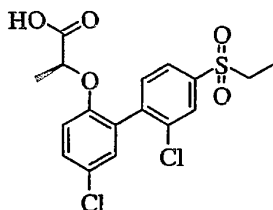
- 15 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 32 usando metil-S-lactato. Rendimiento 0,2 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,77 - 7,38 (5H, m); 7,02 - 7,00 (1H, d); 4,32 (1H, m); 3,39 - 3,25 (2H, q); 2,32 (3H, s); 1,21 - 1,07 (6H, d+t).

EM: ESI (+ve) 434 (M+1+NH₃)

Ejemplo 34

- 20 Ácido 2-[[2',5-dicloro-4'-(etilsulfonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico, sal sódica



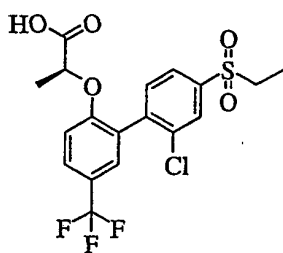
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (V) y (vi) usando el producto del ejemplo 26 etapa (iv). Rendimiento 0,18 g.

25 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,99 - 7,23 (5H, m); 6,93 - 6,91 (1H, d); 4,26 - 4,24 (1H, q); 3,46 - 3,37 (2H, q); 1,20 - 1,06 (6H, d+t).

EM: ESI (-ve) 402/403 (M-1)

Ejemplo 35

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



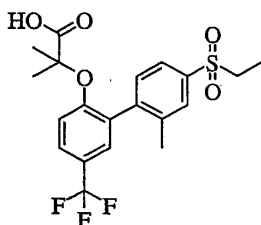
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v) y (vi) usando el producto del ejemplo 2 etapa (v). Rendimiento 0,05 g.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,98 - 7,23 (5H, m); 6,93 - 6,91 (1H, d); 4,68 (1H, m); 3,20 - 3,15 (2H, q); 1,48 - 1,39 (3H, m); 1,34 - 1,30 (3H, t).

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

Ejemplo 36

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



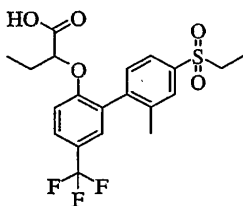
10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) y del ejemplo 26 etapa (vi) usando el producto del ejemplo 34 etapa (iv). Rendimiento 0,18 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,72 (1H, s); 7,71 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,35 (1H, s); 7,10 (1H, d); 2,29 (3H, s); 1,38 (6H, s); 1,13 (3H, t)

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

15 Ejemplo 37

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



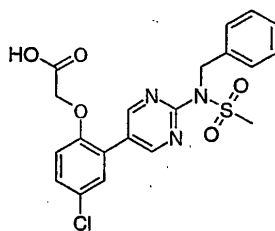
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (i) y del ejemplo 26 etapa (vi) usando el producto del ejemplo 34 etapa (iv). Rendimiento 0,29 g.

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,78 (1H, s); 7,71 (1H, d); 7,64 (1H, d); 7,41 (1H, s); 7,01 (1H, d); 4,27 (1H, s a); 3,36 (2H, q); 2,33 (3H, s a); 1,64 - 1,55 (2H, m); 1,11 (3H, t); 0,66 (3H, s a)

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

Ejemplo 38

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



(i) N-(5-Bromo-2-pirimidinil)-N-(fenilmetil)- metanosulfonamida

- 5 Se añadió hidruro de sodio (0,1 g, 60% disp. en aceite) a una solución agitada de bencil-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina (0,55 g) en DMF (8 ml) a 0°C. Después de 30 min se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,286 g) y se agitó la mezcla a TA durante 2 h luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se lavaron en forma separada con agua, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano. Rendimiento 0,41 g

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

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

- 10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-borónico. Rendimiento 0,25 g.

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

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

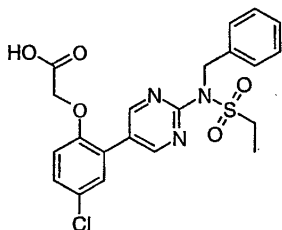
- 15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) y etapa (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,07 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,16 (1H, s); 8,93 (2H, s); 7,56 (1H, d); 7,44 - 7,41 (1H, m); 7,37 - 7,31 (4H, m); 7,27 - 7,23 (1H, m); 7,12 (1H, d); 5,28 (2H, s); 4,81 (2H, s); 3,59 (3H, s).

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

Ejemplo 39

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



(i) N-(5-Bromo-2-pirimidinil)-N-(fenilmetil)-etano-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 38 etapa (i) usando bencil-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina y cloruro de etano-sulfonilo. Rendimiento 0,31 g.

- 25 EM: APCI (+ve) 358 (M+1)

(ii) N-[5-(5-Cloro-2-hidroxifenil)-2-pirimidinil]-N- (fenilmetil)-etano-sulfonamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-borónico. Rendimiento 0,25 g.

EM: APCI (+ve) 404 (M+1)

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

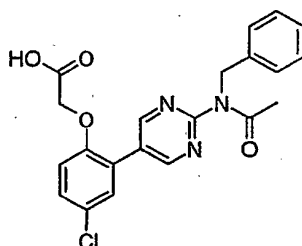
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (i) y etapa (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,13 g.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,14 (1H, s); 8,92 (2H, s); 7,56 (1H, d); 7,44 - 7,31 (5H, m); 7,27 - 7,23 (1H, m); 7,12 (1H, d); 5,27 (2H, s); 4,81 (2H, s); 3,87 (2H, q); 1,25 (3H, t).

EM: APCI (-ve): 460 (M-1)

Ejemplo 40

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



10 (i) N-(5-Bromo-2-pirimidinil)-N-(fenilmetil)-acetamida

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 38 etapa (i) usando bencil-(5-bromo-pirimidin-2-il)-amina y cloruro de acetilo. Rendimiento 0,21 g.

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

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

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 5-cloro-2-hidroxifenil-borónico. Rendimiento 0,16 g.

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

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

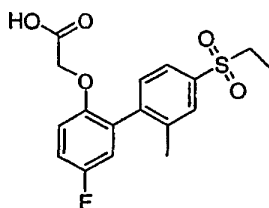
20 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (i) y etapa (iii) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,08 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 9,01 (2H, s); 7,59 (1H, d); 7,44 (1H, q); 7,30 - 7,18 (5H, m); 7,13 (1H, d); 5,26 (2H, s); 4,81 (2H, s); 2,45 (3H, s).

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

Ejemplo 41

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



(i) Ácido [4-(etiltio)-2-metilfenil]-borónico

Se añadió una porción de 100 ml de una solución del producto del ejemplo 10 etapa (i) (120,7 g) en THF (500 ml) a una mezcla agitada de limaduras de magnesio (13,4 g) en THF (100 ml). Se añadió dibromoetano (0,2 ml), y se puso la mezcla a reflujo lentamente al comienzo. Se añadió la solución de bromuro restante gota a gota manteniendo la reacción a reflujo. Después de la adición se dejó enfriar la mezcla hasta TA luego se la transfirió por medio de una cánula a una solución agitada de trimetilborato (112 ml) en THF (200 ml) a 0°C. Se calentó la mezcla a TA, se agitó durante 2 h luego se la detuvo con ácido clorhídrico 2 M (300 ml). Después de agitar a TA durante 18 h se removió el THF bajo presión reducida y se extrajo la mezcla con éter dietílico. Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trituró con éter dietílico / isohexano y se filtró. Rendimiento 53,02 g.

10 RMN ¹H CDCl₃: δ 8,08 (1H, d); 7,18 (1H, d); 7,15 (1H, s); 3,04 (2H, q); 2,76 (3H, s); 1,38 (3H, t)

(ii) Ácido (2-bromo-4-fluorofenoxi)-acético, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i).

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

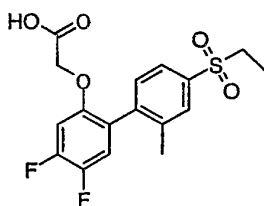
15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 27 etapa (iv), ejemplo 2 etapa (i) y ejemplo 1 etapa (iii) usando los productos de la etapa (i) y (ii). Rendimiento 0,045 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,8 - 7,64 (2H, m); 7,42 (2H, d); 7,8 - 6,0 (3H, m); 4,10 (2H, s); 3,20 (2H, q); 1,18 (3H, t)

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

Ejemplo 42

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



20

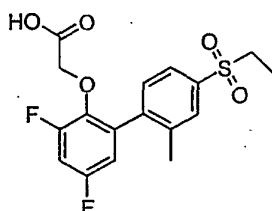
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 41. Rendimiento 0,081 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,76 (1H, s); 7,71 (1H, dd); 7,44 (1H, d); 7,23 (1H, t); 7,01 - 6,94 (1H, m); 4,32 (2H, s); 3,39 (2H, m); 2,25 (3H, s); 1,18 (3H, t)

EM: APCI (-ve): 369 (M-1)

25 Ejemplo 43

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

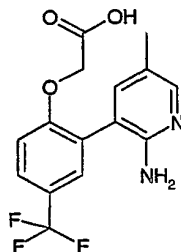


El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 41. Rendimiento 0,15 g.

30 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,82 - 7,70 (2H, m); 7,49 - 7,38 (2H, m); 7,02 - 6,90 (1H, m); 4,40 (2H, d); 3,34 (2H, q); 1,11 (3H, t)

Ejemplo 44

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



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

- 5 Se añadió hidruro de sodio (2,96 g, 60% disp. en aceite) a una solución agitada de 4-hidroxibenzo-trifluoruro (10 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a -78°C . se removió el baño de enfriamiento, se agitó la mezcla durante 1 h luego se añadió bromoacetato de metilo (7 ml). Después de 1 h, se añadió agua, se evaporó el tetrahidrofurano completamente bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo / ácido clorhídrico 2 M. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (120 ml). Se añadieron metanol (30 ml), agua (30 ml) y solución concentrada de hidróxido de sodio (6 ml) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Los orgánicos se removieron bajo presión reducida y el residuo se dividió entre acetato de etilo y ácido clorhídrico 2 M. Los orgánicos se separaron, se secaron y evaporaron bajo presión reducida. Rendimiento 12,42 g
- 10 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 13,13 (1H, s); 7,65 (2H, d); 7,10 (2H, d); 4,80 (2H, s).

EM: APCI (-ve) 219 (M-1)

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

Se añadió cloruro de oxalilo (14 ml) a una solución del producto de la etapa (i) (12,42 g) y N,N-dimetilformamida (2 gotas) en diclorometano (100 ml), y se agitó a TA durante 72 h. Se evaporó la mezcla bajo presión reducida, se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), luego se añadieron trietilamina (20 ml) y 3-metil-3-oxetanometanol (17 ml). Después de 2 h se lavó la mezcla con agua, se evaporó bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con diclorometano. Rendimiento 14,2 g.

20

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,66 (2H, d); 7,14 (2H, d); 4,98 (2H, s); 4,34 (2H, d); 4,24 (2H, s); 4,19 (2H, d); 1,21 (3H, s).

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

- Se añadió boro trifluoruro dietil eterato (1,48 ml) a una solución del producto de la etapa (ii) (14,2 g) en diclorometano a -78°C . se removió el baño de enfriamiento, se agitó la mezcla durante 3 h, luego se añadió trietilamina (6,2 ml). Se redujo la mezcla a la mitad del volumen bajo presión reducida y luego se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida, luego se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice (eluido previamente con un volumen de columna de trietilamina pura) eluyendo con diclorometano. Rendimiento 11,1 g.
- 25

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,62 (2H, d); 7,14 (2H, d); 4,04 (2H, s); 3,91 (6H, s); 0,77 (3H, s).

EM: APCI (+ve) 305 (M+1)

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

Se añadió gota a gota una solución de sec-butil-litio (66 ml, 1,4 M en ciclohexano) durante 10 minutos a una solución agitada del producto de la etapa (iii) (9,44 g) en THF (100 ml) a -78°C . Después de 3 h se calentó la mezcla a -40°C durante 5 min, luego se enfrió a -78°C . Se añadió trimetilborato (14,1 ml), entonces después de 10 minutos se detuvo la reacción con ácido clorhídrico 2 M. Se calentó la mezcla a TA y se separó la fase orgánica. Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo, los orgánicos se combinaron y evaporaron bajo presión reducida. El residuo se disolvió en metanol (500 ml), luego se añadió la resina bondelut-NH₂ (180 g) y se revolvió la mezcla durante 0,5 h, luego se filtró. Se lavó la resina con ácido acético / metanol al 10%, luego se evaporaron los lavados bajo presión reducida y se secaron bajo alto vacío. El residuo se disolvió en metanol (50 ml), tetrahidrofurano (50 ml) y solución acuosa saturada de hidróxido de sodio (2 ml), se dejó durante 30 min, luego se añadió ácido clorhídrico 2 M (50 ml) y se evaporaron los orgánicos bajo presión reducida. Se extrajo la capa acuosa residual con acetato de etilo, los orgánicos se separaron, secaron y evaporaron bajo presión reducida. Rendimiento 5,05 g.

35

40

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,07 (1H, s); 7,89 (1H, d); 7,75 (1H, dd); 7,14 (1H, d); 4,85 (2H, s).

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

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

- 5 Se calentó una mezcla del producto de la etapa (iv) (0,1 g), 2-amino-3-bromo-5-metilpiridina (0,071 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,046 g), carbonato de sodio (0,12 g) en metanol (2 ml) en un horno de microondas CEM (potencia variable de hasta 150 W) a 100°C durante 10 min. Se cargó la mezcla en una resina SCX (resina de ácido sulfónico), se enjuagó con metanol, luego se eluyó el producto con metanol / amoníaco. Se evaporó el filtrado de metanol / amoníaco bajo presión reducida, luego se cargó en una resina bondelut-NH₂. Se enjuagó la resina con metanol, luego se eluyó el producto con metanol / ácido acético. Se evaporó el filtrado de metanol / ácido acético y se purificó el residuo por RP HPLC. Rendimiento 0,089 g

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,87 (1H, s); 7,79 (1H, d); 7,69 (1H, s); 7,63 (1H, s); 7,26 (1H, d); 4,9 (2H, s); 2,2 (3H, s).

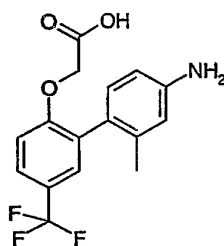
EM: APCI (-ve) 325 (M-1)

Ejemplo 45-123

Los siguientes compuestos se sintetizaron con un método análogo al del ejemplo 44

15 Ejemplo 45

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

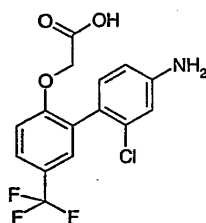


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,62 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,05 (1H, d); 6,81 (1H, d); 6,47 (1H, s); 6,44 (1H, d); 4,74 (2H, s); 1,98 (3H, s).

- 20 EM: APCI (-ve) 324 (M-1)

Ejemplo 46

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

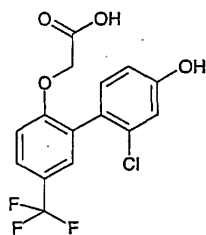


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,65 (1H, d); 7,4 (1H, s); 7,15 (1H, d); 7,04 (1H, d); 6,7 (1H, s); 6,56 (1H, d); 4,76 (2H, s).

- 25 EM: APCI (-ve) 344/6 (M-1)

Ejemplo 47

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

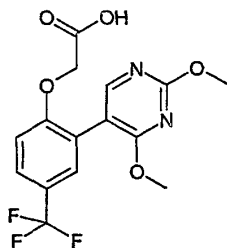


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 9,98 (1H, s); 7,69 (1H, d); 7,44 (1H, s); 7,21 (1H, d); 7,14 (1H, d); 6,91 (1H, s); 6,80 (1H, d); 4,76 (2H, s).

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

5 Ejemplo 48

Ácido [2-(2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

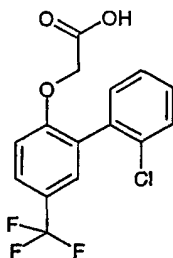


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,32 (1H, s); 7,71 (1H, d); 7,63 (1H, s); 7,20 (1H, d); 4,8 (2H, s); 3,95 (3H, s); 3,87 (3H, s).

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

10 Ejemplo 49

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

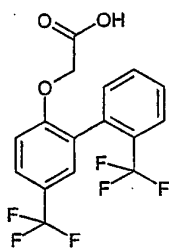


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,75 (1H, d); 7,55 (1H, m); 7,50 (1H, s); 7,42 (1H, m); 7,41 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,19 (1H, d); 4,78 (2H, s).

15 EM: APCI (-ve) 329/31 (M-1)

Ejemplo 50

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

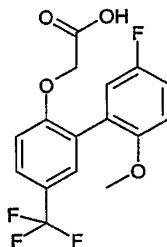


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,83 (1H, d); 7,75 (1H, d); 7,71 (1H, d); 7,63 (1H, t); 7,44 (1H, s); 7,43 (1H, d); 4,74 (2H, m).

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

Ejemplo 51

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

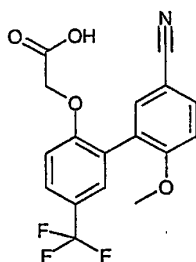


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,68 (1H, d); 7,51 (1H, s); 7,20 (1H, d); 7,17 (1H, m); 7,15 (1H, m); 7,10 (1H, d); 4,78 (2H, s); 3,7 (3H, s).

EM: APCI (-ve) 343 (M-1)

10 Ejemplo 52

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

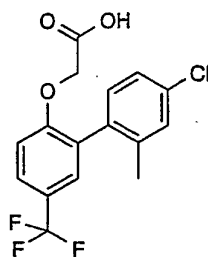


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,87 (1H, d); 7,74 (1H, s); 7,71 (1H, d); 7,56 (1H, s); 7,29 (1H, d); 7,19 (1H, d); 4,77 (2H, s); 3,81 (3H, s).

- 15 EM: APCI (-ve) 350 (M-1)

Ejemplo 53

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

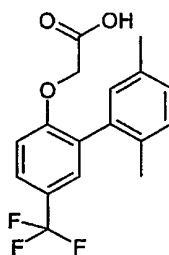


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,71 (1H, d), 7,47 (1H, s), 7,34 (1H, d), 7,30 (1H, d), 7,24 (1H, s), 7,13 (1H, d), 4,73 (2H, s), 2,11 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 343/345 (M-1)

5 Ejemplo 54

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

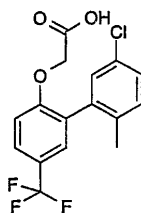


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,64 (1H, d), 7,35 (1H, s), 7,13 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,94 (1H, s), 4,50 (2H, s), 2,30 (3H, s), 2,08 (3H, s)

10 EM: APCI (-ve) 323 (M-1)

Ejemplo 55

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



15 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,70 (1H, d), 7,43 (1H, s), 7,38 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,19 (1H, d), 7,14 (1H, s), 4,70 (2H, s), 2,14 (3H, s)

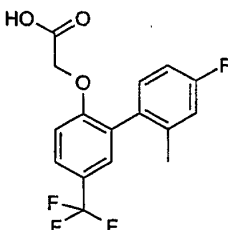
EM: APCI (-ve) 343/345 (M-1)

Ejemplo 56

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

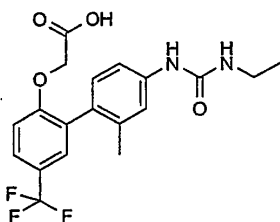
EM: APCI (-ve) 327 (M-1)

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



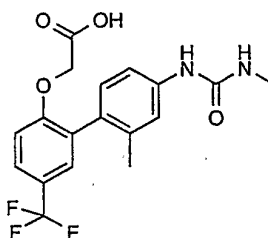
10 EM: APCI (-ve) 327 (M-1)

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



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

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

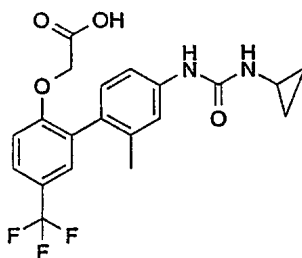


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,52 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,05 (1H, d), 4,72 (2H, s), 2,09 (3H, s)

EM: APCI (+Ve) 383 (M+1)

Ejemplo 60

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

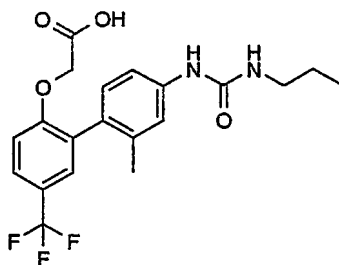


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,33 (1H, s), 7,66 (1H, d), 7,37 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,08 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,46 (1H, s), 4,75 (2H, s), 2,54 (1H, m), 0,63 (2H, m), 0,42 (2H, m)

EM: APCI (+Ve) 409 (M+1)

10 Ejemplo 61

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

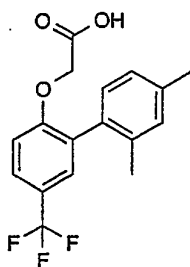


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,48 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,36 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,24 (1H, d), 7,07 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,23 (1H, t), 4,68 (2H, s), 3,05 (2H, q), 2,10 (3H, s), 1,44 (2H, m), 0,88 (3H, d)

15 EM: APCI (+ve) 411 (M+1)

Ejemplo 62

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

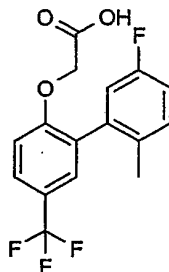


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,63 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,03 (4H, m), 4,50 (2H, s), 2,32 (3H, s), 2,11 (3H, s)

- 20 EM: APCI (-ve) 323 (M-1)

Ejemplo 63

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

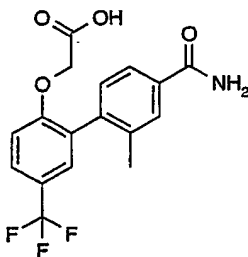


5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,65 (1H, d), 7,38 (1H, s), 7,29 (1H, d), 7,27 (1H, d), 7,11 (1H, d), 7,06 (1H, m), 4,40 (2H, s), 2,13 (3H, s)

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

Ejemplo 64

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

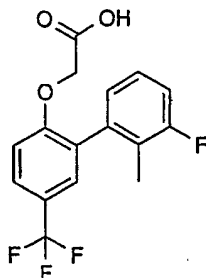


10 RMN ¹H DMSO-d₆: δ (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,70 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,34 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,25 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,22 (2H, s), 2,21 (3H, s)

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

Ejemplo 65

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

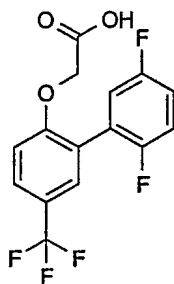


15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,66 (1H, d), 7,40 (1H, s), 7,27 (1H, d), 7,24 (1H, d), 7,16 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,45 (2H, s), 2,07 (3H, s)

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

Ejemplo 66

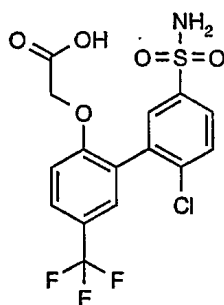
20 Ácido [[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético



RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,68 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,53 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,28 (1H, m), 7,09 (1H, d), 4,44 (2H, s)

Ejemplo 67

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



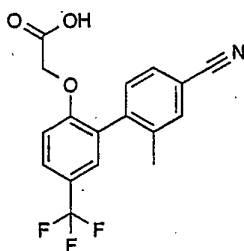
5

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,93 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,76 (1H, s), 7,73 (1H, d), 7,53 (1H, s), 7,10 (1H, d), 4,38 (2H, s)

EM: APCI (+ve) 408/410 (M+1)

Ejemplo 68

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



10

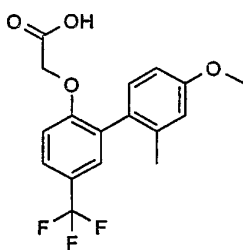
RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,78 (1H, s), 7,71 (1H, t), 7,71 (1H, m), 7,46 (1H, s), 7,40 (1H, d), 7,11 (1H, d), 4,61 (2H, s), 2,18 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 334 (M-1)

Ejemplo 69

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

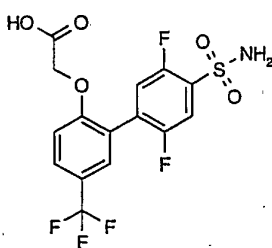
COc1cc(F)c(cc1Oc2ccc(C(F)(F)F)cc2)CC(=O)OOC(=O)COc1ccc(C(F)(F)F)cc1-c2ccc(F)cc2CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(=O)O



RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,62 (1H, d), 7,33 (1H, s), 7,08 (1H, d), 7,00 (1H, d), 6,82 (1H, s), 6,78 (1H, d), 4,45 (2H, s), 3,80 (3H, s), 2,13 (3H, s)

Ejemplo 74

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

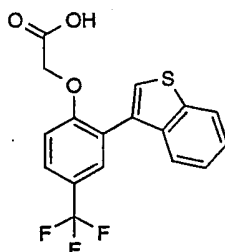


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,83 (1H, m), 7,75 (1H, d), 7,69 (1H, s), 7,63 (1H, m), 7,18 (1H, d), 4,53 (2H, s)

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

Ejemplo 75

- 10 Ácido [2-benzo[b]tien-3-il-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

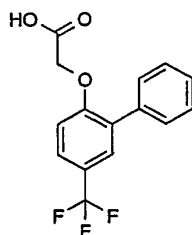


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,04 (1H, d), 7,87 (1H, s), 7,78 (1H, d), 7,69 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,38 (2H, m), 7,24 (1H, d), 4,81 (2H, s)

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

- 15 **Ejemplo 76**

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

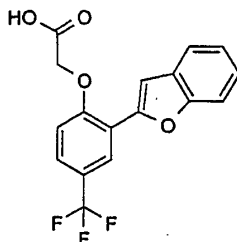


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,69 (1H, d), 7,60 (3H, m), 7,41 (3H, m), 7,20 (1H, d), 4,88 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 295 (M-1)

Ejemplo 77

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



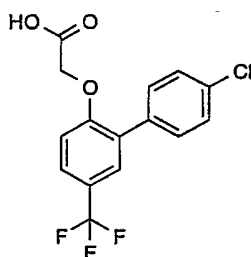
5

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,24 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,70 (2H, d), 7,33 (3H, m), 5,07 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 335 (M-1)

Ejemplo 78

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



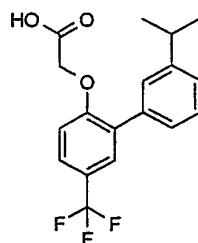
10

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,70 (1H, d), 7,64 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,62 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,50 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,81 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 329/331 (M-1)

Ejemplo 79

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

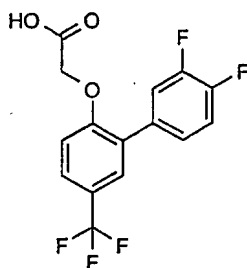


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,67 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,38 (1H, t), 7,36 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,20 (1H, d), 4,85 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 337 (M-1)

20 Ejemplo 80

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

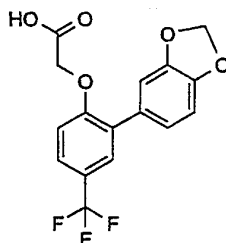


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,76 (1H, d), 7,71 (1H, d), 7,65 (1H, s), 7,51 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,25 (1H, d), 4,89 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 331 (M-1)

Ejemplo 81

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

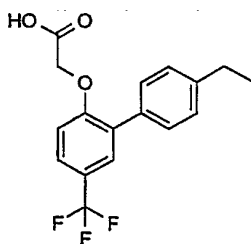


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,63 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,22 (1H, s), 7,16 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,04 (2H, s), 4,83 (2H, s)

EM: AECI (-ve) 339 (M-1)

10 Ejemplo 82

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

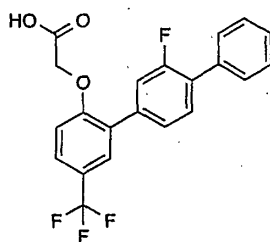


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,66 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,51 (2H, d), 7,27 (2H, d), 7,18 (1H, d), 4,86 (2H, s), 2,65 (2H, q), 1,22 (3H, t)

- 15 EM: APCI (-ve) 323 (M-1)

Ejemplo 83

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

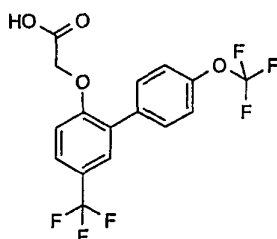


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,74 (1H, d), 7,65 (2H, m), 7,60 (1H, m), 7,59 (2H, m), 7,58 (1H, m), 7,52 (2H, m), 7,43 (1H, m), 7,12 (1H, m), 4,51 (2H, s)

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

5 Ejemplo 84

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

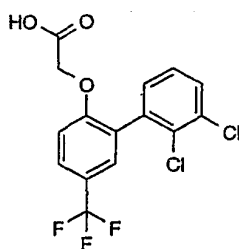


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,82 (2H, d), 7,62 (1H, d), 7,58 (1H, s), 7,41 (2H, d), 7,05 (1H, d), 4,39 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 379 (M-1)

10 Ejemplo 85

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

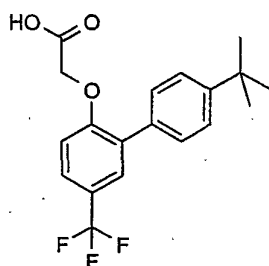


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,68 (1H, d), 7,66 (1H, d), 7,47 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,41 (1H, t), 7,05 (1H, d), 4,26 (2H, d)

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

15 Ejemplo 86

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

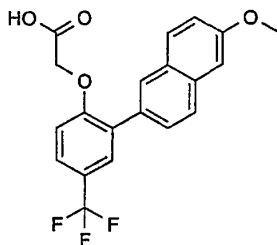


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,59 (1H, d), 7,57 (2H, d), 7,51 (1H, s), 7,44 (2H, d), 7,04 (1H, d), 4,47 (2H, s)

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

Ejemplo 87

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

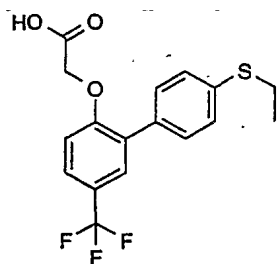


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,07 (1H, s), 7,87 (1H, d), 7,85 (2H, s), 7,62 (2H, d), 7,34 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,08 (1H, d), 4,41 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 375 (M-1)

10 Ejemplo 88

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

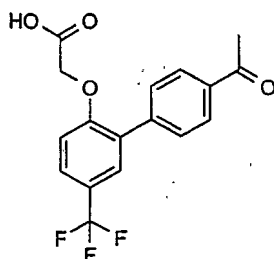


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,61 (2H, d), 7,59 (1H, d), 7,52 (1H, s), 7,35 (2H, d), 7,07 (1H, d), 4,50 (2H, s), 3,02 (2H, q), 1,27 (3H, t)

- 15 EM: APCI (-ve) 355 (M-1')

Ejemplo 89

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

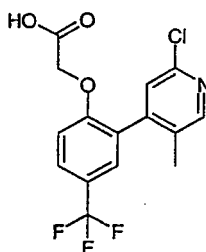


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,02 (2H, d), 7,77 (2H, d), 7,64 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,23 (1H, d), 4,83 (2H, s), 2,63 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 337 (M-1)

Ejemplo 90

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

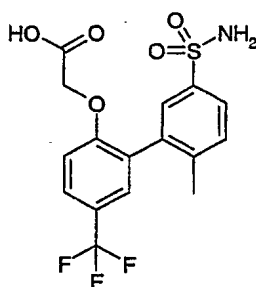


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,30 (1H, d), 7,75 - 7,66 (1H, m), 7,49 (1H, d), 7,04 (2H, d), 4,28 (2H, s), 2,15 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 449 (M-1)

Ejemplo 91

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

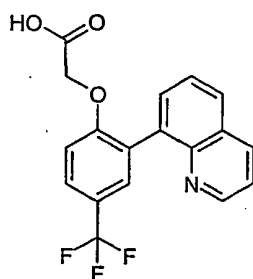


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,73 - 7,65 (3H, m), 7,63 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,37 (1H, d), 7,01 (1H, d), 4,23 (2H, s), 2,24 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 388 (M-1)

15 Ejemplo 92

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

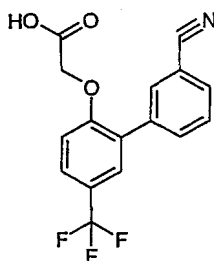


RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,85 - 8,82 (1H, m), 8,33 - 8,29 (1H, m), 7,95 - 7,91 (1H, m), 7,82 - 7,78 (1H, m), 7,68 - 7,58 (3H, m), 7,50 - 7,46 (1H, m), 7,14 - 7,10 (1H, m), 4,54 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 346 (M-1)

5 Ejemplo 93

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

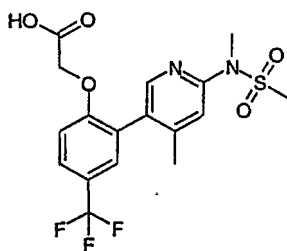


RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,00 (1H, d), 7,87 - 7,83 (1H, m), 7,66 - 7,52 (4H, m), 6,99 (1H, d), 4,68 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 320 (M-1)

10 Ejemplo 94

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

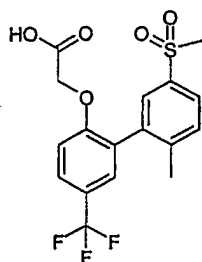


RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 8,20 (1H, s), 7,71 (1H, m), 7,51 - 7,47 (1H, m), 7,33 (1H, s), 7,09 (1H, d), 4,52 (2H, s), 3,32 (3H, s), 3,18 (3H, d), 2,21 (3H, s)

15 EM: APCI (-ve) 419 (M-1)

Ejemplo 95

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

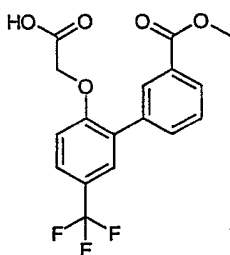


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,83 - 7,80 (1H, m), 7,74 - 7,69 (2H, m), 7,55 (1H, d), 7,49 (1H, d), 7,09 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,23 (3H, s), 2,26 (3H, s)

EM: APCI (+ve) 406 (M+1)

5 Ejemplo 96

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

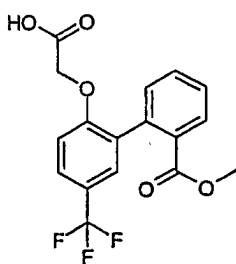


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,15 - 8,13 (1H, m), 7,99 - 7,93 (2H, m), 7,68 - 7,55 (3H, m), 7,10 (1H, d), 4,46 (2H, s), 3,87 (3H, s)

10 EM: APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 97

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

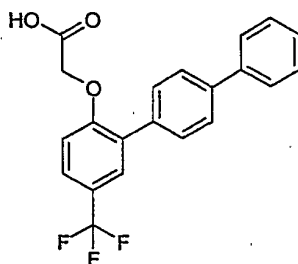


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,77 (1H, M), 7,66 - 7,59 (2H, m), 7,51 - 7,42 (3H, m), 4,23 (2H, s), 3,59 (4H, s)

15 EM: APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 98

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

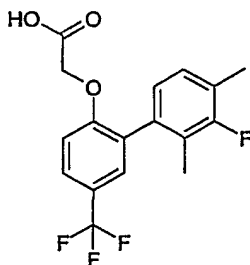


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,75 - 7,62 (7H, m), 7,53 - 7,46 (3H, m), 7,42 - 7,35 (1H, m), 7,21 - 7,15 (1H, m), 4,76 (2H, s)

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

Ejemplo 99

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

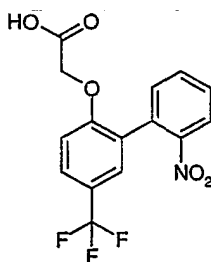


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,66 - 7,62 (1H, m), 7,55 (1H, d), 7,34 (2H, d), 7,16 (1H, d), 4,78 (2H, s), 2,25 (6H, d)

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

Ejemplo 100

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

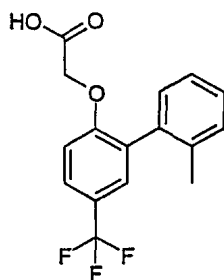


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,00 (1H, m), 7,83 - 7,76 (1H, m), 7,70 - 7,55 (4H, m), 6,94 (1H, d), 4,08 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 340 (M-1)

Ejemplo 101

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

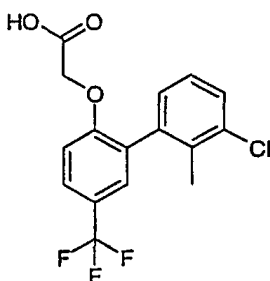


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,65 - 7,61 (1H, m), 7,34 - 7,32 (1H, m), 7,28 - 7,14 (4H, m), 7,02 - 6,98 (1H, m), 4,36 (2H, s), 2,13 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 340 (M-1)

5 Ejemplo 102

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

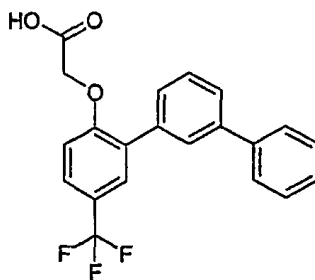


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,72 - 7,66 (1H, m), 7,47 - 7,40 (2H, m), 7,30 - 7,22 (1H, m), 7,18 - 7,14 (1H, m), 7,10 - 7,06 (1H, m), 4,56 (2H, s), 2,14 (3H, s)

10 EM: APCI (-ve) 343 (M-1)

Ejemplo 103

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

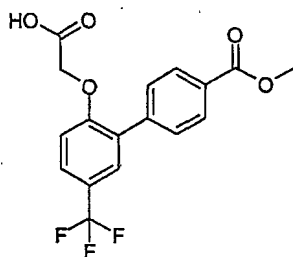


15 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,92 (1H, t), 7,76 - 7,72 (2H, m), 7,68 - 7,59 (4H, m), 7,56 - 7,34 (4H, m), 7,19 - 7,15 (1H, m), 4,69 (2H, s)

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

Ejemplo 104

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

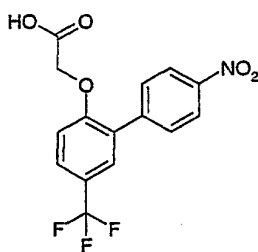


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,03 - 7,99 (2H, m), 7,82 - 7,79 (2H, m), 7,70 - 7,66 (1H, m), 7,63 - 7,61 (1H, m), 7,17 - 7,14 (1H, m), 4,62 (2H, s), 3,88 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 353 (M-1)

5 Ejemplo 105

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

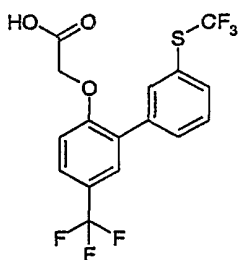


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,30 - 8,26 (2H, m), 7,99 - 7,94 (2H, m), 7,75 - 7,67 (2H, m), 7,20 (1H, d), 4,65 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 340 (M-1)

10 Ejemplo 106

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

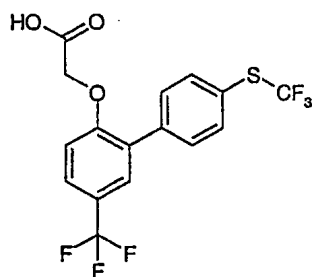


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,05 (1H, s), 7,91 - 7,87 (1H, m), 7,74 - 7,58 (4H, m), 7,17 (1H, d), 4,64 (2H, s)

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

15 Ejemplo 107

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

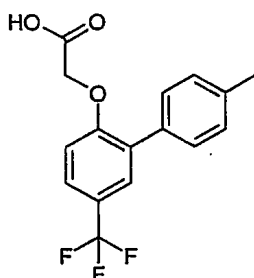


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,79 (4H, s), 7,76 - 7,72 (1H, m), 7,69 - 7,67 (1H, m), 7,25 (1H, d), 4,89 (2H, s)

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

Ejemplo 108

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

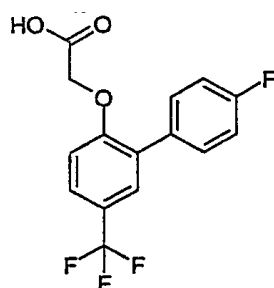


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,67 - 7,63 (1H, m), 7,57 - 7,54 (1H, m), 7,51 - 7,47 (2H, m), 7,25 (2H, d), 7,17 (1H, d), 4,82 (2H, s), 2,35 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 309 (M-1)

10 Ejemplo 109

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

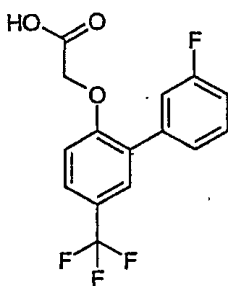


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,71 - 7,58 (4H, m), 7,31 - 7,18 (3H, m), 4,86 (2H, s)

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

15 Ejemplo 110

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

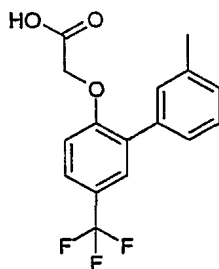


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,74 - 7,69 (1H, m), 7,66 - 7,64 (1H, m), 7,53 - 7,42 (3H, m), 7,26 - 7,18 (2H, m), 4,88 (2H, s)

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

Ejemplo 111

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

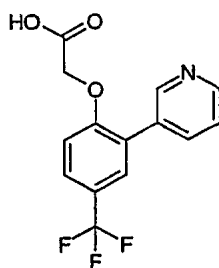


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,70 - 7,63 (1H, m), 7,56 (1H, d), 7,42 - 7,28 (3H, m), 7,21 - 7,15 (2H, m), 4,82 (2H, s), 2,34 (3H, s)

EM: APCI (-ve) 309 (M-1)

10 Ejemplo 112

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

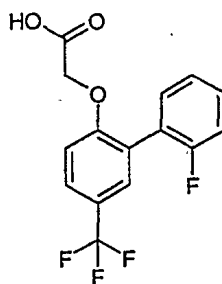


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,88 (1H, s), 8,56 - 8,53 (1H, m), 8,15 - 8,09 (1H, m), 7,68 - 7,60 (2H, m), 7,48 - 7,42 (1H, m), 7,10 (1H, d), 4,43 (2H, s)

- 15 EM: APCI (+ve) 298 (M+1)

Ejemplo 113

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

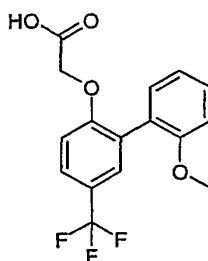


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,02 (1H, d), 7,92 - 7,90 (1H, m), 7,79 - 7,54 (4H, m), 7,28 (1H, d), 4,90 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 313 (M-1)

Ejemplo 114

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

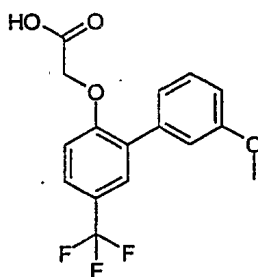


RMN ¹H DMSO-6d: δ 7,59 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,37 - 7,30 (2H, m), 7,11 - 6,95 (3H, m), 4,42 (2H, s), 3,72 (3H, s)

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

Ejemplo 115

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

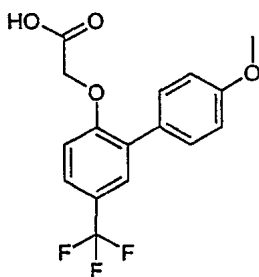


RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,62 (1H, d), 7,56 - 7,54 (1H, m), 7,34 (1H, t), 7,27 - 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, d), 7,11 (1H, d), 6,95 - 6,90 (1H, m), 4,56 (2H, s), 3,79 (3H, s)

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

- ## 15 Ejemplo 116

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

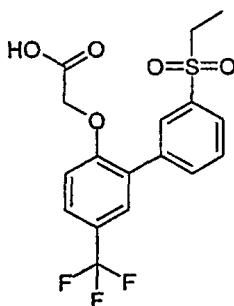


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,62 - 7,54 (4H, m), 7,04 (1H, d), 6,98 (2H, d), 4,45 (2H, s), 3,79 (3H, s)

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

Ejemplo 117

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

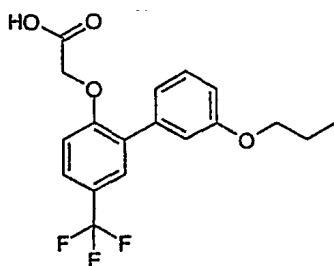


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,19 - 8,17 (1H, m), 8,11 - 8,07 (1H, m), 7,87 - 7,83 (1H, m), 7,73 - 7,64 (3H, m), 7,11 (1H, d), 4,39 (2H, s), 3,38 (2H, q), 1,14 (3H, t)

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

10 Ejemplo 118

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

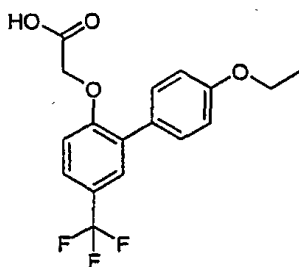


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,70 - 7,65 (1H, m), 7,59 (1H, d), 7,33 (1H, t), 7,22 - 7,10 (3H, m), 6,95 - 6,91 (1H, m), 4,86 (2H, s), 3,97 (2a, t), 1,79 - 1,68 (2H, m), 0,98 (3H, t)

15 EM: APCI (-ve) 353 (M-1)

Ejemplo 119

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

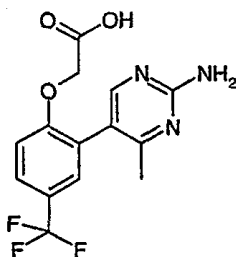


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,65 - 7,61 (1H, m), 7,56 - 7,50 (3H, m), 7,16 (1H, d), 7,01 - 6,96 (2H, m), 4,85 (2H, s), 3,97 (2H, t), 1,80 - 1,70 (2H, m), 0,99 (3H, t)

EM: APCI (-ve) 353 (M-1)

5 Ejemplo 120

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

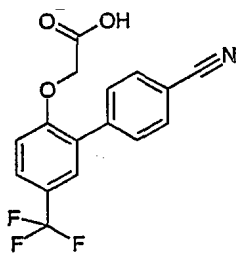


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,99 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,56 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

EM: APCI (+ve) 328

10 Ejemplo 121

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

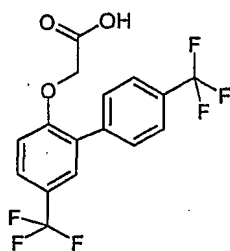


RMN ^1H CD $_3$ OD: δ 7,86 - 7,73 (m, 4H), 7,65 (dd, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,66 (s, 2H)

EM: APCI (+ve) 320

15 Ejemplo 122

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

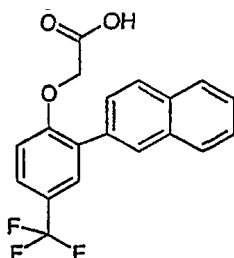


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,90 (2H, d), 7,78 (2H, d), 7,67 (1H, d), 7,62 (1H, s), 7,10 (1H, d), 4,47 (2H, s)

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

Ejemplo 123

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

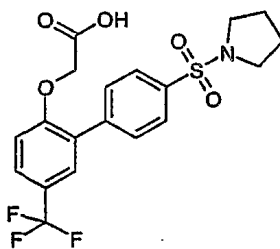


RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,15 (1H, s), 7,93 (4H, m), 7,67 (1H, s), 7,64 (1H, d), 7,53 (2H, m), 7,09 (1H, d), 4,44 (2H, s)

EM: APCI (-ve) 345 (M-1)

Ejemplo 124

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



(i) 1-[(4-Bromofenil)sulfonil]-pirrolidina

- 15 Se agitó una solución de cloruro de 4-bromobenzenosulfonilo (0,5 g) y pirrolidina (0,284 g) en acetonitrilo (5 ml) a TA durante 48 h, luego se dividió entre acetato de etilo y agua. Los orgánicos se separaron, se lavaron con agua, se secaron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se trató con isohexano y se filtró, proporcionando 0,5 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,72 - 7,65 (4H, m); 3,28 - 3,21 (4H, m); 1,84 - 1,76 (4H, m)

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

Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 44, proporcionando 0,13 g.

- 20 RMN ^1H CD_3OD : δ 7,83 - 7,75 (m, 4H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,20 - 3,14 (m, 4H), 1,72 - 1,65 (m, 4H).

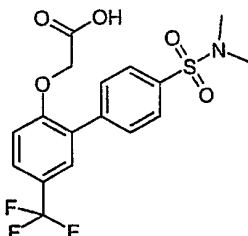
EM: APCI (-ve) 428.

Ejemplo 125-134

Los siguientes compuestos se sintetizaron por un método análogo al del ejemplo 124

Ejemplo 125

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



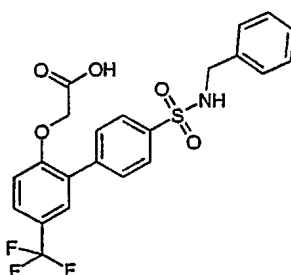
5

RMN ^1H CD_3OD : δ 7,92 - 7,81 (m, 4H), 7,67- 7,61 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,73 (s, 6H).

EM: APCI (+Ve) 402

Ejemplo 126

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



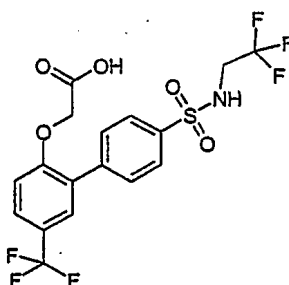
10

RMN ^1H CD_3OD : δ 7,92 - 7,77 (m, 4H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,29 - 7,14 (m, 6H), 4,73 (s, 2H), 4,13 (s, 2H).

EM: APCI (-ve) 464.

Ejemplo 127

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



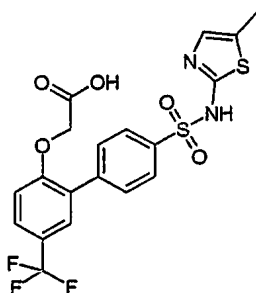
15

RMN ^1H CD_3OD : δ 7,93 - 7,79 (m, 4H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,63 (t, 2H).

EM: APCI (-ve) 456

Ejemplo 128

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

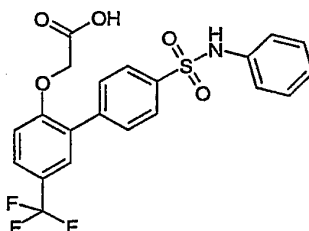


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,97 - 7,92 (m, 2H), 7,82 - 7,78 (m, 2H), 7,67 - 7,61 (m, 1H), 7,61 - 7,58 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,27 (d, 3H).

EM: APCI (-ve) 471

5 Ejemplo 129

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

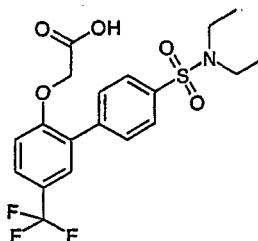


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,81 - 7,73 (m, 4H), 7,60 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25 - 7,02 (m, 6H), 4,55 (s, 2H).

EM: APCI (-ve) 450.

10 Ejemplo 130

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

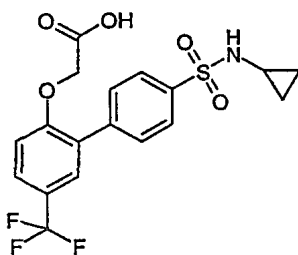


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,85 (s, 4H), 7,63 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,27 (c, 4H), 1,16 (t, 6H).

EM: APCI (-ve) 450.

15 Ejemplo 131

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

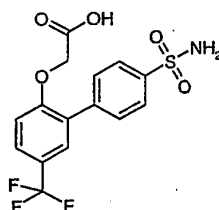


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,95 - 7,84 (m, 4H), 7,64 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 2,23 - 2,16 (m, 1H), 0,58 - 0,53 (m, 4H).

EM: APCI (-ve) 414.

5 Ejemplo 132

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

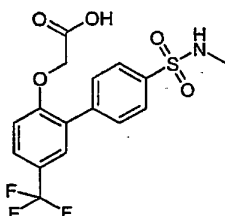


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,94 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,60 (s, 2H).

EM: APCI (-ve) 374.

10 Ejemplo 133

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

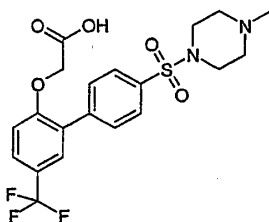


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,80 - 7,74 (m, 4H), 7,53 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,47 (s, 3H).

EM: APCI (-ve) 388

15 Ejemplo 134

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

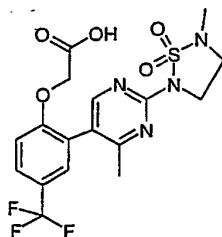


RMN ^1H CD_3OD : δ 7,85 - 7,70 (m, 4H), 7,55 - 7,51 (m, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,03 - 2,95 (m, 4H), 2,48 (t, 4H), 2,21 (s, 3H).

EM: APCI (-ve) 457

Ejemplo 135

- 5 Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) 2,5-Dibromo-4-metil-pirimidina

- 10 Se añadió nitrito de isoamilo (21 ml) a una suspensión agitada de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (1,75 g) en bromoformo (30 ml) y se calentó la mezcla a 85°C durante 4 h. Después de enfriar, se añadió isohexano (300 ml) y se pasó la solución a través de una almohadilla de gel de sílice. Se lavó la sílice con gasolina (1000 ml), diclorometano (200 ml), luego se eluyó el producto con acetato de etilo. Se evaporó la capa de acetato de etilo bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico/isohexano al 5%. Rendimiento 0,9 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,52 (s, 1H); 2,64 (s, 3H)

- 15 EM: APCI (-ve) 249/51/53

(ii) 5-Bromo-4-metil-2-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-pirimidina.

- 20 Se añadió hidruro de sodio (0,128 g, 60% disp. en aceite) a una solución agitada de 1,1-dióxido de 2-metil-1,2,5-tiadiazolidina (0,433 g) en THF (10 ml). Se añadió DMF (10 ml) y se calentó la mezcla a 80°C durante 5 min, luego se añadió una solución del producto de la etapa (i) (0,8 g) en DMF (5 ml). Se calentó la mezcla a 60°C durante 10 min, se vertió en agua (100 ml), se acidificó con ácido cítrico y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se evaporaron bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico. Rendimiento 0,58 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,50 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

EM: APCI (+ve) 307/9

- 25 (iii) Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dióxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 44, rendimiento 0,05 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,34 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,40 (t, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

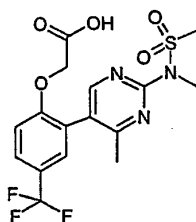
EM: APCI (+ve) 447

- 30 **Ejemplo 136-137**

Los siguientes compuestos se sintetizaron por un método análogo al del ejemplo 135

Ejemplo 136

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

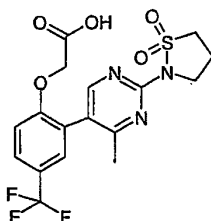


RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,37 (s, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

EM: APCI (-ve) 418

5 Ejemplo 137

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

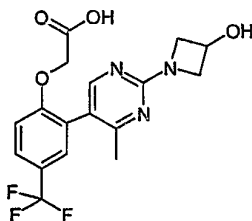


RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,37 (s, 1H), 7,60 (dd 1H), 7,36 (d, 1H), 7,02 (d; 1H), 4,53 (s, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,51 (quinteto, 2H), 2,39 (s; 3H).

10 EM: APCI (+ve) 432.

Ejemplo 138

Ácido [2-[2-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) 1-(5-Bromo-4-metil-2-pirimidinil)-3-azetidinol

- 15 Se agitó una mezcla del producto del ejemplo 135 etapa (i) (0,75 g), clorhidrato de azetidin-3-ol (0,66 g) y trietilamina (0,9 ml) en etanol (10 ml) a TA durante 2 h. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico/isohehexano al 60% como eluyente. Rendimiento 0,7 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,22 (s, 1H), 4,78 - 4,72 (m, 1H), 4,40 - 4,33 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 2,45 (s, 3H)

(ii) Ácido [2-[2-(3-hidroxi-1-azetidini)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

- 20 El compuesto del título se preparó por un método análogo al del ejemplo 44, rendimiento 0,04 g.

RMN ^1H CD_3OD : δ 8,09 (s, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,71 - 4,64 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,41 - 4,34 (m, 2H), 3,96 - 3,91 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

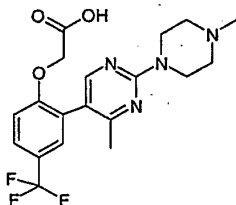
EM: APCI (+ve) 384

Ejemplo 139-141

Los siguientes compuestos se sintetizaron por un método análogo al del ejemplo 138

Ejemplo 139

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

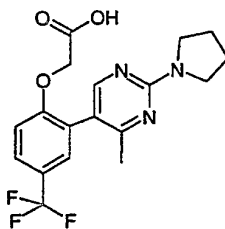


- 5 RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,19 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,3 - 3,8 (s a, 4H), 3 - 2,8 (s a, 4H), 2,63 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

EM: APCI (+ve) 411

Ejemplo 140

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

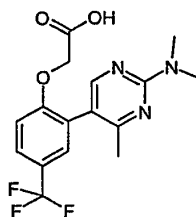


- 10 RMN ^1H CD_3OD : δ 7,95 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,50 (t, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,96 - 1,91 (m, 4H).

EM: APCI (+ve) 382

Ejemplo 141

- 15 Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético

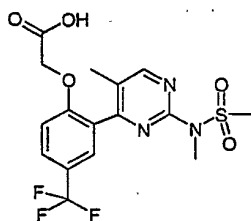


RMN ^1H CD_3OD : δ 8,05 (s, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,20 (s, 6H).

EM: APCI (+ve) 356

Ejemplo 142

- 20 Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético



(i) N-(4-Cloro-5-metil-2-pirimidinil)-N-metil-metanosulfonamida

- 5 Se calentó una mezcla de N-metilsulfonamida (3,35 g), 2,4-dicloro-5-metil pirimidina (5 g) y carbonato de potasio (4,3 g) en DMF (50 ml) a 80°C durante 4 h. Se detuvo la reacción con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se secaron, se evaporaron bajo presión reducida y se trituró el residuo con éter. Se filtró el sólido (4-isómero) y se evaporó el filtrado bajo presión reducida y se lo sometió a RPHPLC para obtener el 2-isómero, rendimiento 0,37 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,35 (s, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,29 (d, 3H).

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

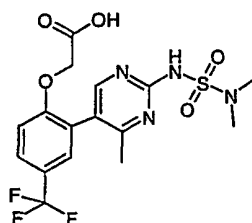
- 10 El compuesto del título se preparó por un método análogo al del ejemplo 44, rendimiento 0,04 g.

RMN ^1H CD_3OD : δ 8,50 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

EM: APCI (+ve) 420

Ejemplo 143

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



(i) N-(5-Bromo-4-metil-2-pirimidinil)-N,N-dimetil-sulfamida

- 20 Se calentó una mezcla de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (0,75 g) y cloruro de dimetil sulfonilo (0,43 ml) en piridina (20 ml) a 80°C durante 17 h. Se removió el disolvente bajo presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico luego con acetato de etilo. Se purificó luego el residuo por RPHPLC, rendimiento 0,12 g.

EM: APCI (-ve) 295/6

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

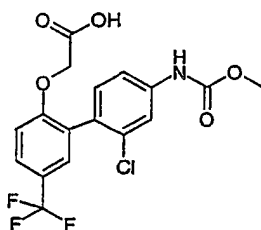
El compuesto del título se preparó por un método análogo al del ejemplo 44, rendimiento 0,01 g.

- 25 RMN ^1H CD_3OD : δ 8,27 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 2,98 (s, 6H), 2,32 (s, 3H).

EM: APCI (+ve) 435.

Ejemplo 144

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



(i) 2-Cloro-2'-(fenilmetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-4-amina

- 5 Se disolvieron el producto del ejemplo 32 etapa (ii) (0,5 g) y 4-bromo-3-cloroanilina (0,38 g) en tolueno (4 ml). Se añadieron secuencialmente etanol (1 ml), carbonato de sodio acuoso 2 M (1 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0,115 g) y se calentó la mezcla a reflujo durante 4h. La reacción se enfrió, se evaporó, se disolvió en EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 10%. Rendimiento 0,23 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,67 (ddd, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 6H), 7,01 (d, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,55 (dd, 1H), 5,47 (s, 2H) 5,18 (s, 2H)

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

Se añadió Pt/C al 5% (0,088 g) a una solución del producto de la etapa (i) en etanol (20 ml) y se hidrogenó a TA y 1 bar durante 18 h. Se añadió Pt/C (0,1g) extra y se hidrogenó durante 3 h adicionales a 2 bar. Se removió el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado para dejar un residuo sólido. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 50%. Rendimiento 0,083 g.

- 15 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 10,2 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,54 (dd, 1H), 5,44 (s, 2H)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,07g. Usado en la etapa (iv) sin caracterización.

20 (iv) Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxycarbonil)amino]-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético, 1,1-dimetiletil éster

Se disolvió el producto de la etapa (iii) (0,07 g) en DCM (5 ml), se añadió trietilamina (0,024 ml), seguido por cloroformato de metilo (0,013 ml) y se agitó durante 20 h. Se añadieron trietilamina (0,024 ml) y cloroformato de metilo (0,013 ml) adicionales tres veces más hasta que se completó la reacción. Se removió el disolvente por evaporación para obtener el producto sin purificar el cual fue llevado a la etapa (v) sin caracterización.

25 (v) Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxycarbonil)amino]-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

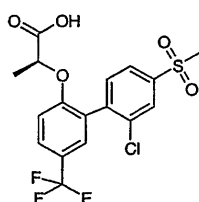
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (iv).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 9,94 (s, 1H), 7,69 (dd, 2H), 7,41 - 7,47 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,7 (s, 3H)

EM: APCI (-ve) 402

30 **Ejemplo 145**

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



(i) 2-Cloro-1-yodo-4-(metiltio)benceno

Se añadió metanotiolato de sodio (5 g) a una solución de 4-fluoro-2-cloro-yodobenceno (18,3 g) y se agitó durante 20 h. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Rendimiento 18,5 g.

5 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,81 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 6,98 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H)

(ii) 2-Cloro-1-yodo-4-(metilsulfonyl)benceno

Se añadió Mcpba (8,6 g) en porciones a una solución agitada del producto de la etapa (i) (5 g) en DCM (100 ml). Después de 1 h, se diluyó la reacción con DCM (200 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secó (MgSO_4) y se evaporó bajo presión reducida. Rendimiento 3,2 g.

10 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,26 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,59 (dd, 1H), 3,32 (s, 3H)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 32 etapa (ii). Rendimiento 2,2 g

15 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,11 (s, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 5H), 5,25 (s, 2H), 3,35 (s, 3H)

(iv) 2'-Cloro-4'-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (ii) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 0,95 g

20 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 10,72 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,63 - 7,68 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 3,35 (s, 3H)

EM: APCI (-ve) 349

(v) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S')-propanoico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v) usando el producto de la etapa (iv) y R-lactato de ter-butilo. Rendimiento 0,25 g.

25 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,11 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,0 (s a, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,36 - 1,39 (m, 12H)

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

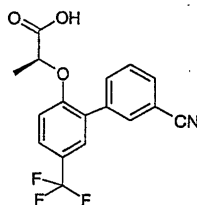
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (v). Rendimiento 0,12 g.

30 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,87 (c, 1H), 3,36 (s, 3H), 1,35 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 421

Ejemplo 146

Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico



(i) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[2-(fenilmetoxi)-5-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Se añadió pinacol (1,82 g) a una solución del producto del ejemplo 32 etapa (ii) (4,54 g) en éter (40 ml) y se agitó a TA durante 20 h. Se diluyó la reacción con éter (100 ml), se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Rendimiento 5,7 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,82 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (t, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 1,32 (s, 12H)

(ii) 2-(4,4,5,5-Tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)fenol

Se añadió 10% de Pd/C (0,5 g) a una solución del producto de la etapa (i) en EtOAc (80 ml) y se hidrogenó a TA y 1 bar durante 1 h, y durante 3 h adicionales a 3 bar. Se removió el catalizador por filtración y se evaporó el filtrado para obtener un producto sólido. Rendimiento 4,2 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 9,99 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 1,3 (d, 12H)

(iii) Ácido 2-[2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v) usando el producto de la etapa (ii) y R-lactato de ter-butilo. Rendimiento 4,0 g. Se usó el material sin purificar en la siguiente etapa (iv).

(iv) Ácido 2-[2-borano-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico

Se añadió TFA (10 ml) a una solución del producto de la etapa (iii) (4,0 g) en DCM (100 ml) y se agitó durante 30 min. Se evaporó el TFA y se disolvió el residuo en una mezcla de ácido clorhídrico 1 M (30 ml) y acetonitrilo (30 ml). Después de 1 h se evaporó la mezcla hasta sequedad, se disolvió en hidróxido de sodio 1 M, se lavó con éter y se ajustó hasta pH 2 con ácido clorhídrico concentrado. Se extrajo luego con éter la fase acuosa, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó. Rendimiento 2,0 g. Se usó el material sin purificar en la siguiente etapa (v).

(v) Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

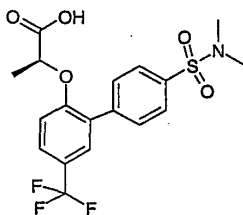
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (iv) y 3-bromobenzonitrilo.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,13 (t, 1H), 8,01 (tdt, 1H), 7,85 (dt, 1H), 7,71 - 7,76 (m, 2H), 7,65 (dt, 1H), 7,17 - 7,2 (m, 1H), 5,11 (c, 1H), 1,47 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 334

Ejemplo 147

Ácido 2-[[4'-[(Dimetilamino)sulfonyl]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico



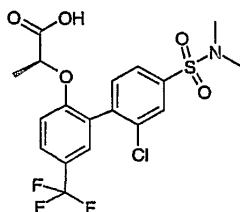
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto del ejemplo 146 etapa (iv) y 4-bromo-N,N-dimetil-bencenosulfonamida.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,95 (d, 2H), 7,83 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 5,14 (c, 1H), 2,69 (s, 6H), 1,51 (d, 3H)

5 EM: APCI (-ve) 416

Ejemplo 148

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



(i) 3-Cloro-4-yodobencenosulfonamida

- 10 Se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (3,27 g) en agua durante 1 h a una solución agitada de 3-cloro-4-yodoanilina (10,0 g) en una mezcla de THF (120 ml) y ácido clorhídrico concentrado (50 ml) entre -5 y -1°C. Luego se añadió cloruro de magnesio (6,39 g) y se vertió la mezcla resultante en una solución agitada de ácido acético saturado (50 ml) con dióxido de azufre y que contenía cloruro cuproso (2,14 g). Después de calentar a 34°C durante 30 min, se vertió la mezcla en salmuera, se extrajo con EtOAc, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se disolvió el residuo en THF (100 ml), se añadió 0,880 de amoníaco (100 ml) y se agitó durante 2 h. La mezcla se diluyó con salmuera, se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se trató el residuo con isohexano / éter (4:1) y se filtro para obtener el compuesto del subtítulo. Rendimiento 5,67 g.
- 15

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,18 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (dd, 1H)

20 (ii) 3-Cloro-4-yodo-N,N-dimetilbencenosulfonamida

Se añadió hidruro de sodio (0,33 g) a una solución del producto de la etapa (i) (1,2 g) en DMF (25 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió yoduro de metilo (0,5 ml) gota a gota y luego se agitó durante 1 h adicional. Se detuvo la mezcla de reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se trató el residuo con éter para obtener el compuesto del subtítulo como un sólido de color blanco. Rendimiento 0,45 g.

25 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,05 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 2,75 (s, 6H)

(iii) Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonyl]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

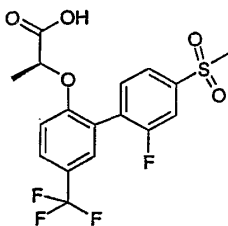
Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 146 etapa (iv).

30 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,86 (t, 1H), 7,75 - 7,79 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 4,88 (c, 1H), 2,7 (s, 6H), 1,35 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 450

Ejemplo 149

Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico



i) Ácido trifluorometano sulfónico, 2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenil éster

Se disolvió 2-fluoro-4-(metilsulfonil)fenol (1,44 g) en DCM (20 ml), se añadió trietilamina (1,17 ml), seguido por anhídrido trifluorometano sulfónico (1,57 ml) y se agitó durante 1 h. Se lavó la solución con salmuera, se secó (MgSO₄) y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo.

RMN ¹H CDCl₃: δ 7,83 - 7,92 (m, 2H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 3,11 (s, 3H)

ii) Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

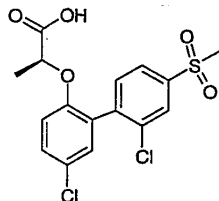
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (i) y el producto del ejemplo 146 etapa (iv).

10 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,79 - 7,9 (m, 3H), 7,74 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,12 (d, 1H), 4,87 (c, 1H), 3,31 (s, 3H), 1,35 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 405

Ejemplo 150

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



15

(i) [[2',5-Dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]metil]benceno

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto del ejemplo 16 etapa (ii) y el producto del ejemplo 145 etapa (ii). Rendimiento 1,08 g.

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,09 (d, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,22 - 7,34 (m, 7H), 5,14 (s, 2H), 3,35 (s, 3H).

(ii) [[2',5-Dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-ol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 0,45 g.

25 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 10,04 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,2 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 3,34 (s, 3H)

(iii) Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico, 1,1-dimetiletil éster

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v) usando el producto de la etapa (ii) y R-lactato de ter-butilo. Rendimiento 0,24 g.

30 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,09 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,7 (d, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 4,85 (s a, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,32 (d, 3H)

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

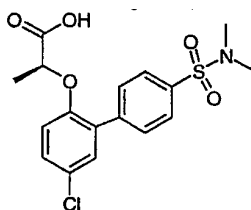
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (iii) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 0,11 g.

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,07 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 4,65 (c, 1H), 3,35 (s, 3H), 1,29 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 387

Ejemplo 151

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



10 (i) 2-[5-Cloro-2-(fenilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboralano

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (i) usando el producto del ejemplo 16 etapa (ii). Rendimiento 3,3 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,27 - 7,64 (m, 7H), 6,85 (d, 1H), 5,09 (s, 2H), 1,36 (s, 12H)

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

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con 50% de EtOAc/isohexano. Rendimiento 1,89 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,76 - 7,79 (s, 1H), 6,79 - 7,62 (m, 3H), 1,36 (s, 12H)

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

20 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v) usando el producto de la etapa (ii) y R-lactato de ter-butilo. Rendimiento 3,5 g. Se usó el material sin purificar en la siguiente etapa (iv).

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (iv) usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 2,5 g. Se usó el material sin purificar en la siguiente etapa (v).

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

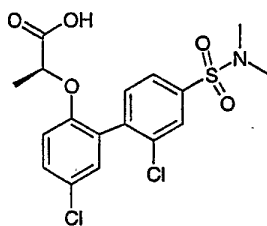
25 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (iv) y 4-bromo N,N-dimetil bencenosulfonamida y THF como disolvente. Rendimiento (0,068 g).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,01 (d, 2H), 7,75 (d, 2H), 7,3 - 7,41 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,56 (bm, 1H), 2,65 (s, 6H), 1,33 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 382

30 Ejemplo 152

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



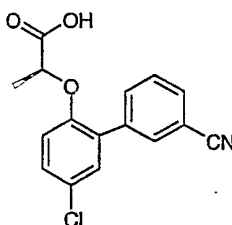
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto del ejemplo 151 etapa (iv), el producto del ejemplo 148 etapa (ii) y metanol como disolvente. Rendimiento (0,08 g).

5 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,9 (bm, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74 (dd, 1H), 7,4 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,34 (bm, 1H), 2,7 (s, 6H), 1,2 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 416

Ejemplo 153

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



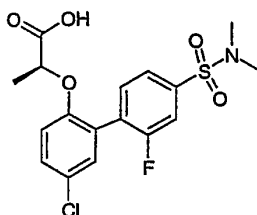
10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto del ejemplo 151 etapa (iv), 3-bromobencenonitrilo y THF como disolvente.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,25 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,64 (c, 1H), 1,32 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 300

15 Ejemplo 154

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



(i) 4-Bromo-N,N-dimetil-3-fluorobencenosulfonamida

20 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 148 etapa (ii) usando 4-bromo-3-fluorobencenosulfonamida. Rendimiento 1,14 g.

ii) Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonyl]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

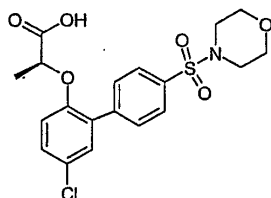
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto de la etapa (i), el producto del ejemplo 151 etapa (iv) y THF como disolvente.

25 RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,94 (t, 1H), 7,58 - 7,62 (m, 2H), 7,35 - 7,4 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,48 (c, 1H), 2,7 (s, 6H), 1,26 (d, 3H)

EM: ESI (+ve) 402

Ejemplo 155

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



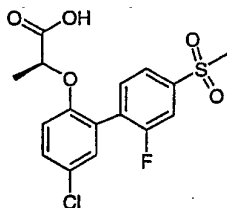
- 5 Se calentó una mezcla del producto del ejemplo 151 etapa (iv) (0,126 g), carbonato de sodio (0,22 g), 4-[(4-bromofenil)sulfonil]morfolina (0,16 g) y Pd(dppf)Cl₂ (0,03 g) en dioxano (10 ml) a reflujo durante 4 h. Se evaporó la mezcla y se purificó por RVHPLC (MeCN/NH₄Cl acuoso). Rendimiento 0,09 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,03 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 7,31 - 7,39 (m, 2H), 6,93 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,34 (d, 3H)

- 10 EM: APCI (-ve) 426

Ejemplo 156

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



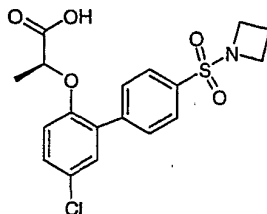
- 15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 155 usando el producto del ejemplo 151 etapa (iv) y el producto del ejemplo 149 etapa (i).

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,81 - 7,88 (m, 3H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,0 (d, 1H), 4,9 (c, 1H), 3,3 (s, 3H), 1,37 (d, 3H)

EM: ESI (-ve) 371

Ejemplo 157

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



20

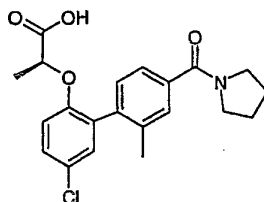
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i) usando el producto del ejemplo 151 etapa (iv), 1-[(4-bromofenil)sulfonil]azetidina y THF como disolvente. Rendimiento 0,028 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,97 (d, 2H), 7,82 (d, 2H), 7,39 - 7,43 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,72 (t, 4H), 2,04 (c, 2H), 1,42 (d, 3H)

- 25 EM: ESI (-ve) 394

Ejemplo 158

Ácido 2-[[5-cloro-2'-metil-4'-(1-pirrolidinilcarbonyl)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico, sal sódica



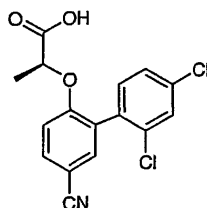
- 5 Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 155 usando el producto del ejemplo 151 etapa (iv) y 1-(4-bromo-3-metilbenzoyl)pirrolidina. Rendimiento 0,152 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,2 - 7,41 (m, 4H), 7,25 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 2,2 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,17 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 388

Ejemplo 159

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



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

- 15 Se añadió azodicarboxilato de dietilo (2,12 g) a una solución agitada de 2-bromo-4-cianofenol (2,0 g), R-lactato de metilo (1,47 g) y trifenilfosfina (2,65 g) en THF (80 ml). Después de 20 oh, se filtró la mezcla a través de sílice usando isohexano/EtOAc como disolvente y se evaporó el filtrado hasta sequedad. Se disolvió el residuo en DCM (50 ml), se lo trató con TFA (10 ml) y se agitó durante 2 h. Se evaporó la solución y se dividió el residuo entre EtOAc y bicarbonato de sodio acuoso. Se aciduló la fracción acuosa con ácido clorhídrico 2 M, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó para obtener el compuesto del subtítulo.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,87 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 4,91 (c, 1H), 1,7 (d, 3H)

- 20 EM: APCI (-ve) 270

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

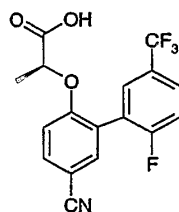
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iii) usando el producto de la etapa (i) y ácido 2,6-diclorofenilborónico.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,58 - 7,78 (m, 4H), 7,46 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,51 (c, 1H), 1,26 (d, 3H)

- 25 EM: APCI (-ve) 334

Ejemplo 160

Ácido 2-[[5-ciano-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico



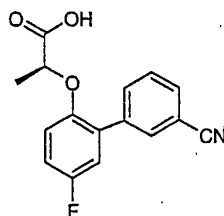
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (iii) usando el producto del ejemplo 159 etapa (i) y ácido 3-cianofenilborónico.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,81 - 8,04 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,1 (c, 1H), 1-4 (d, 3H)

5 EM: APCI (-ve) 352

Ejemplo 161

Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro [1,1'-bifenil]-2-il) oxí]-(2S)-propanoico, sal sódica



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

10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 159 etapa (i) usando 2-bromo-4-fluorofenol (2,5 g). Rendimiento 3,0 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,28 - 7,32 (m, 1H), 6,89 - 6,98 (m, 1H), 6,78 - 6,83 (m, 1H), 4,56 (c, 1H), 1,62 (d, 3H), 1,4 (s, 9H)

(ii) Ácido 2-(2-bromo-4-fluorofenoxi)-(2S)-propanoico

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (iv) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 1,2 g. Se llevó a la siguiente etapa (iii) sin caracterización.

(iii) Ácido 2-[(3'-ciano-5-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]-(2S)-propanoico, sal sódica

Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 155 usando el producto de la etapa (ii) y ácido 3-cianofenilborónico. El producto se disolvió en acetonitrilo, se lo trató con hidróxido de sodio 1 M y se evaporó para obtener el compuesto del título.

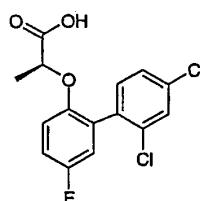
20

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,4 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,6 (t, 1H), 6,9 - 7,2 (m, 3H), 4,4 (c, 1H), 1,28 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 284

Ejemplo 162

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



25

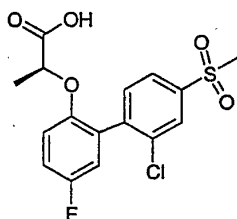
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 155, usando el producto del ejemplo 161 etapa (ii) y ácido 2,4-diclorofenilborónico. El producto se disolvió en acetonitrilo, se lo trató con hidróxido de sodio 1 M y se evaporó para obtener el compuesto del título.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,66 - 7,72 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,86 - 7,11 (m, 3H), 4,18 (c, 1H), 1,2 (d, 3H)

5 EM: APCI (-ve) 327

Ejemplo 163

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



(i) Bencil 2-bromo-4-fluorofenil éter

10 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (i), usando 2-bromo-4-fluorofenol y acetona como disolvente. Rendimiento 27,5 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,27 - 7,49 (m, 6H), 6,82 - 6,99 (m, 2H), 5,12

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

15 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 16 etapa (ii) usando el producto de la etapa (i). Rendimiento 18,77 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,9 (s, 2H), 7,0 - 7,5 (m, 8H), 5,14 (s, 2H)

iii) 2-[5-Fluoro-2-(fenilmetoxi)fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (i) usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 4,1 g.

20 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,58 (d, 1H), 7,29 - 7,4 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,04 (dt, 1H), 6,84 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 1,36 (s, 12H)

(iv) 4-Fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (ii), usando el producto de la etapa (iii) y etanol como disolvente.

25 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 7,53 (s, 1H), 7,2 - 7,27 (m, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 6,8 - 6,83 (m, 1H), 1,37 (s, 12H)

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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 32 etapa (v), usando el producto de la etapa (iv) y R-lactato de ter-butilo. Rendimiento 2,6 g. Se usó el material sin purificar en la siguiente etapa (vi).

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

30 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 146 etapa (iv), usando el producto de la etapa (v). Rendimiento 1,65 g.

EM: APCI (-ve) 227

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

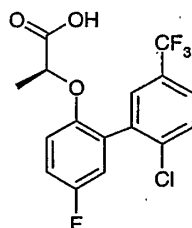
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 155, usando el producto de la etapa (vi) y el producto del ejemplo 145 etapa (ii).

5 RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,06 (s, 1H), 7,86 - 7,93 (m, 2H), 7,03 - 7,23 (m, 2H), 6,9 - 6,97 (m, 1H), 4,43 (c, 1H), 1,24 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 371

Ejemplo 164

Ácido 2-[[2'-cloro-5-fluoro-5'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico, sal sódica



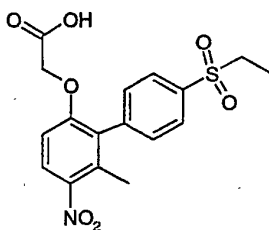
10 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 155, usando el producto del ejemplo 161 etapa (ii) y 2-bromo-1-cloro-4-(trifluorometil)benceno. El producto se disolvió en acetonitrilo, se trató con hidróxido de sodio 1 M y se evaporó para obtener el compuesto del título. Rendimiento 0,07 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 8,31 (bs, 1H), 7,68 - 7,77 (m, 2H), 7,09 - 7,15 (m, 2H), 6,9 - 6,93 (m, 1H), 4,25 (c, 1H), 1,21 (d, 3H)

15 EM: APCI (-ve) 361

Ejemplo 165

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



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

20 Se añadió gota a gota bromo (5,27 g) en ácido acético (3 ml) a una solución de 3-metil-4-nitrofenol (5,04 g) en ácido acético (43 ml) durante 45 minutos, y luego se agitó durante 1 h adicional. Se evaporó el disolvente, se añadió agua, se extrajo con éter, se seco (Na₂SO₄) y evaporó. Se disolvió el material sin purificar en DMF (10 ml), se añadió carbonato de potasio (3,79 g), seguido por bromoacetato de metilo (3,37 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 30 minutos y 60°C durante 2 h. Se enfrió la mezcla y se vertió en una mezcla de EtOAc y agua. Se separó la fase orgánica, se lavó con agua, carbonato de potasio acuoso y salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se recristalizó el residuo a partir de tolueno/isohexano. Rendimiento 1,8 g.

RMN ¹H CDCl₃: δ 7,86 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

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

30 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii), usando el producto de la etapa (i) (1,78 g) y ácido 4-(etiltio)fenilborónico (1,6 g). Rendimiento 2,59 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 8,02 (d, 1H), 8,0 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,2 (c, 2H), 2,25 (s, 3H) 1,36 (t, 3H)

(iii) Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-6-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

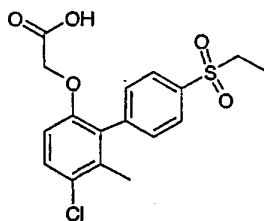
5 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 26 etapa (vi), usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,22 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 13,16. (bs, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,12 (d, 1H), 4,8 (s, 2H), 3,38 (c, 2H), 2,14 (s, 3H) 1,16 (t, 3H)

EM: APCI (+ve): 412 (M+MeOH+H $^+$)

Ejemplo 166

10 Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonyl)-6-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético



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

15 Se añadió Pd/C al 10% (0,15 g) a una solución del producto del ejemplo 165 etapa (ii) en EtOAc (20 ml). Se hidrogenó a TA y 3 bar durante 2 h. Se filtró la mezcla a través de Celite y se evaporó el filtrado para producir el compuesto del subtítulo. Rendimiento 1,4 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,95 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 6,7 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,51 (bs, 2H), 3,18 (c, 2H), 1,88 (s, 3H) 1,34 (t, 3H)

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

20 Se disolvió cloruro cuproso (0,18 g) en acetonitrilo (6 ml), se añadió isopentilamina (0,24 ml), seguido por la adición gota a gota de una solución del producto de la etapa (i) en acetonitrilo (6 ml). Se agitó la mezcla durante 12 h, se evaporó y se purificó por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter/isohexano al 30-50%. Rendimiento 2,59 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,97 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,34 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,19 (c, 2H), 2,09 (s, 3H) 1,35 (t, 3H)

(iii) Ácido [[5-cloro-4'-(etilsulfonyl)-6-metil[1,1'-bifenil]n2-il]oxi]acético

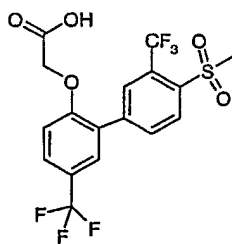
25 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 26 etapa (vi), usando el producto de la etapa (ii). Se purificó por RPHPLC (MeCN/ NH_4Cl acuoso). Rendimiento 0,07 g.

RMN ^1H $\text{DMSO}-d_6$: δ 7,94 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,36 (c, 2H), 2,03 (s, 3H) 1,15 (t, 3H)

EM: APCI (+ve) 367 (M+MeOH+H $^+$)

30 Ejemplo 167

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



i) 4-Bromo-1-(metiltio)-2-(trifluorometil)benceno

Se añadió nitrito de isopentilo (0,67 ml) gota a gota a una solución de 4-bromo-2-(trifluorometil)anilina (1,2 g) y sulfuro de dimetilo (0,45 ml) en acetonitrilo (12 ml). Se calentó lentamente la reacción a reflujo y luego se mantuvo a reflujo hasta que casó la evolución de gas. Se evaporaron los volátiles, se absorbió el residuo sobre sílice y se eluyó el producto con isohexano. Rendimiento 0,8 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,59 (dd, 2H), 7,23 (d, 1H), 2,51 (s, 3H)

(ii) 4,4,5,5-Tetrametil-2-[4-(metiltio)-3-(trifluorometil)fenil]-1,3,2-dioxaborolano

Se disolvieron Pd_2ba_3 (0,135 g) y triciclohexilfosfina (0,199 g) en dioxano (20 ml) y se agitó durante 30 min. Se añadieron secuencialmente acetato de potasio (0,867 g), bis(pinacolato)diboro (1,65 g) y el producto de la etapa (i) y se calentó la mezcla a 90°C durante 3 h. Se enfrió la reacción, se evaporó, se dividió entre éter y salmuera, se separó, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter/isohexano al 10%. Rendimiento 0,695 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 7,31 (d, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,3 (s, 12H)

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

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i), usando 2-brom-4-(trifluorometil)fenol.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 6,8 - 7,83 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)

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

Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (ii), usando los productos de las etapas (ii) y (iii). Rendimiento 0,564 g. Se llevó a la siguiente etapa (v) sin caracterización.

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

Se disolvió el producto de la etapa (iv) (0,564 g) en acetona acuosa al 50% (10 ml), se añadió bicarbonato de sodio (0,94 g), seguido por una solución de oxona (1,5 g) en agua (ml) y se agitó durante 3 h. Se detuvo la reacción con metabisulfito de sodio acuoso, se extrajo con EtOAc, se lavó con carbonato de potasio acuoso, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó para producir el compuesto del subtítulo. Rendimiento 0,32 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,31 (d, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,18 (dd, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,9 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 1,41 (s, 9H)

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

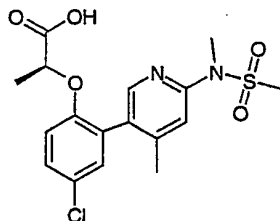
El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 26 etapa (vi), usando el producto de la etapa (V). Rendimiento 0,2 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,33 (s, 1H), 8,3 (d, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,36 (s, 2H)

EM: APCI (-ve) 441

Ejemplo 168

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



(i) N-(5-Bromo-4-metil-2-piridinil)metanosulfonamida

- 5 Se disolvió 5-bromo-4-metilpiridin-2-amina (1,56 g) en DCM (40 ml), se añadió trimetilamina (1,4 ml), seguido por cloruro de metanosulfonilo (1,9 g) y se agitó la mezcla durante 20 min. Se lavó la solución con agua, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se disolvió el residuo en THF, se lo trató con TBAF, se agitó durante 16 h y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 27%. Rendimiento 1,3 g. Se lo llevó a la siguiente etapa (ii) sin caracterización.

(ii) N-(5-Bromo-4-metil-2-piridinil)-N-metilmetanosulfonamida

- 10 Se agitaron el producto de la etapa (i) (2,23 g), carbonato de potasio (2,33 g) y yoduro de metilo (0,7 ml) en DMF (20 ml) durante 20 h. Se detuvo la reacción con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (MgSO_4) y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 30%. Rendimiento 1,5 g. Se llevó a la siguiente etapa (ii) sin caracterización.

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

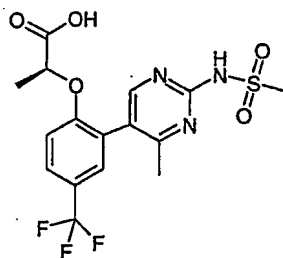
- 15 El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 155, usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 151 etapa (iv). Rendimiento 0,125 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,18 (s, 1H), 7,26 - 7,44 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 4,8 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,2 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,32 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 397

20 Ejemplo 169

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



(i) N-(5-Bromo-4-metil-2-pirimidinil)metanosulfonamida de potasio

- 25 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,75 ml) a una solución de 5-bromo-4-metil-2-pirimidinamina (1,8 g) en THF (60 ml), seguido por la adición rápida gota a gota de ter-butoxido de potasio 1 M / THF (20 ml). Después de 30 minutos, se filtró el precipitado resultante y se secó. Rendimiento 3,2 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,13 (s, 1H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H)

(ii) N-(5-Bromo-4-metil-2-pirimidinil)-N-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]metanosulfonamida

- 30 Se añadió [2-(clorometoxi)etil]trimetilsilano (0,4 ml) a una solución del producto de la etapa (i) en DMF (10 ml) y se agitó durante 20 min. Se vertió la mezcla en agua, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4) y se

evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con EtOAc/isohexano al 20%. Rendimiento 0,53 g.

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,88 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,59 - 3,64 (m, 5H), 2,63 (s, 3H), 0,9 (t, 2H), 0,0 (t, 9H)

- 5 (iii) Ácido 2-[2-[4-metil-2-[(metilsulfonil)[[2-(trimetilsilil)etoxi]metil]amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-(2S)-propanoico

El compuesto del título se preparó por el método del ejemplo 144 etapa (i), usando el producto de la etapa (ii) y el producto del ejemplo 146 etapa (iv). Se llevó a la siguiente etapa (iv) sin caracterización.

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

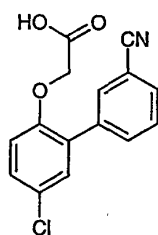
- 10 Se trató el producto de la etapa (iii) con TFA (20 ml) y se agitó durante 20 min. Se evaporó el TFA y se purificó el residuo por RVHPLC ($\text{CH}_3\text{CN/TFA}$ acuoso).

RMN ^1H DMSO- d_6 : δ 8,84 (s, 1H), 7,77 (dd, 2H), 7,65 (d, 1H), 7,14 (d, 5H), 5,04 (c, 1H), 3,4 (s, 3H), 2,3, (s, 3H), 1,41 (d, 3H)

EM: APCI (-ve) 418

Ejemplo 170

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



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

El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (ii), usando 3-yodobenzonitrilo y ácido 5-cloro-2-metoxifenil borónico. Rendimiento 0,465 g.

- 20 RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,82 (1H, t), 7,71 (1H, dt), 7,62 (1H, dt), 7,51 (1H, t), 7,32 (2H, dd), 7,26 (1H, m), 6,93 (1H, d), 3,81 (3H, s)

(ii) 5'-Cloro-2'-hidroxi-[1,1'-bifenil]-3-carbonitrilo

- 25 Se añadió una solución de tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 6 ml) a una solución agitada del producto de la etapa (i) en diclorometano (10 ml) a 0°C. Después de 15 minutos, se calentó la mezcla a temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, luego se vertió sobre hielo. Se extrajo la mezcla con diclorometano luego acetato de etilo, los orgánicos combinados se secaron y evaporaron bajo presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía sobre sílice eluyendo con éter dietílico/isohexano al 30-70%. Rendimiento 0,415 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,83 (1H, s), 7,75 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,58 (1H, t), 7,25 (2H, m), 6,89 (1H, d), 5,00 (1H, s)

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

- 30 El compuesto del subtítulo se preparó por el método del ejemplo 1 etapa (i), usando el producto de la etapa (ii). Rendimiento 0,60 g.

RMN ^1H CDCl_3 : δ 7,90 (1H, s), 7,82 (1H, d), 7,63 (1H, d), 7,53 (1H, td), 7,28 (2H, m), 6,78 (1H, d), 4,52 (2H, s), 1,47 (10H, s)

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

Se preparó el compuesto del título por el método del ejemplo 1 etapa (iii), usando el producto de la etapa (iii). Rendimiento 0,265 g.

RMN ¹H DMSO-d₆: δ 13,12 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,64 (1H, t), 7,43 (2H, m), 7,10 (1H, d), 4,78 (2H, s).

5 EM: APCI (-ve): 286.

Datos Farmacológicos

Ensayo de enlazamiento del ligando

Se adquirió el [³H]PGD₂ a través de Perkin Elmer Life Sciences con una actividad específica de 100-210 Ci/mmol. Todos los otros compuestos químicos eran de grado analítico.

- 10 Las células HEK que expresan rhCRTh2 / Gα16 se mantuvieron rutinariamente en DMEM que contenía suero de bovino fetal al 10% (HyClone), 1 mg/ml de geneticina, L-glutamina 2 mM y aminoácidos no esenciales al 1%. Para la preparación de las membranas, se desarrollaron las células HEK transfectadas adherentes hasta confluencia en generadores de cultivo de tejido de dos capas (Fisher, número de catálogo TKT-170-070E). Se indujeron niveles
- 15 máximos de expresión del receptor mediante la adición de butirato de sodio 500 mM durante las últimas 18 horas de cultivo. Se lavaron las células adherentes una vez con solución salina amortiguada en fosfato (PBS, 50 ml por generadores de células) y se separaron mediante la adición de 50 ml por generador de células de solución amortiguadora de homogenización de membrana enfriada en hielo [HEPES 20 mM (pH 7,4); ditioneitol 0,1 mM, EDTA 1 mM, fluoruro de fenil metil sulfonilo 0,1mM y 100 µg/ml de bacitracina]. Se sedimentaron las células por
- 20 centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C, se resuspendieron en la mitad del volumen original de solución amortiguadora de homogenización de membrana fresca y se rompieron usando un homogenizador Polytron durante ráfagas de 2 x 20 segundos manteniendo el tubo en hielo en todo momento. Se removieron las células que no se rompieron por centrifugación a 220 x g durante 10 minutos a 4°C y se sedimentó la fracción de membrana por
- 25 centrifugación a 90000 x g durante 30 minutos a 4°C. Se resuspendió el sedimento final en 4 ml de solución amortiguadora de homogenización de membrana por generador de células y se determinó el contenido de proteína. Se almacenaron las membranas a -80°C en alícuotas apropiadas.

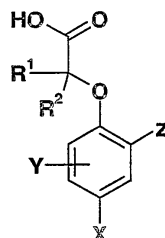
- Todos los ensayos se realizaron en placas NBS de 96 pozos blancas, de fondo transparente Corning (Fisher). Antes del ensayo, se recubrieron las membranas de las células HEK que contenían CRTh2 sobre perlas SPA PVT WGA (Amersham). Para recubrir las membranas, se incubaron con perlas típicamente a razón de 25 µg de proteína de
- 30 membrana por mg de perlas a 4°C con agitación constante durante la noche. (Se determinaron las concentraciones de recubrimiento óptimas para cada lote de membranas). Se precipitaron las perlas por centrifugación (800 x g durante 7 minutos a 4°C), se lavaron una vez con solución amortiguadora de ensayo (HEPES 50 mM pH 7,4 que contenía cloruro de magnesio 5 mM) y finalmente se resuspendieron en solución amortiguadora de ensayo con una concentración de perlas de 10 mg/ml.

- Cada ensayo contenía 20 µl de [³H]PGD₂ 6,25 nM, 20 µl de perlas SPA saturados de membrana tanto en solución
- 35 amortiguadora de ensayo como en 10 µl de solución del compuesto o 13,14-dihidro-15-ceto prostaglandina D₂ (DK-PGD₂, para determinación del enlazamiento no específico, Cayman Chemical Company). Se disolvieron los compuestos y DK-PGD₂ en DMSO y se diluyeron en el mismo disolvente hasta 100x la concentración final requerida. Se añadió la solución amortiguadora de ensayo para obtener una concentración final de DMSO al 10% (los compuestos estaban ahora a 10x de la concentración final requerida) y esta fue la solución añadida a la placa de
- 40 ensayo. La placa de ensayo se incubó a temperatura ambiente durante 2 horas y se hizo el recuento en un contador de centelleo líquido de Microbeta Wallac (1 minuto por pozo).

Los compuestos de fórmula (I) tienen un valor IC₅₀ de menos de (<) 10 µM. Específicamente, el ejemplo 9 tiene un pIC₅₀ = 7,4, el ejemplo 25 tiene un pIC₅₀ = 8,0, y el ejemplo 133 tiene un pIC₅₀ = 8,2.

REIVINDICACIONES

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



(I)

en el que:

- 5 X es halógeno, ciano, nitro, $S(O)_nR^6$ o alquilo C_{1-4} que se substituye por uno o más átomos de halógeno;
- Y se selecciona de hidrógeno, halógeno, CN, nitro, SO_2R^3 , OR^4 , SR^4 , SOR^3 , $SO_2NR^4R^5$, $CONR^4R^5$, NR^4R^5 , $NR^6SO_2R^3$, $NR^6CO_2R^6$, NR^6COR^3 , alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los últimos cuatro grupos opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ donde n es 0, 1 o 2;
- 10 Z es arilo o un anillo A, donde A es un anillo heterocíclico aromático de seis miembros que contiene uno o más átomos de nitrógeno o puede ser un biciclo fusionado 6,6 o 6,5 que contiene uno o más átomos de O, N, S, estando todos los anillos A o arilo opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados independientemente de hidrógeno, halógeno, CN, OH, SH, nitro, COR^9 , CO_2R^6 , SO_2R^9 , OR^9 , SR^9 , SOR^9 , $SO_2NR^{10}R^{11}$, $CONR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $NHSO_2R^9$, $NR^9SO_2R^9$, $NR^6CO_2R^6$, $NHCOR^9$, NR^9COR^9 , $NR^6CONR^4R^5$, $NR^6SO_2NR^4R^5$, arilo, heteroarilo, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los cuatro últimos grupos opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^6 , NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;
- 15 R^1 y R^2 representan independientemente un átomo de hidrógeno, halógeno, alquenilo C_2-C_6 , alquinilo C_2-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o un grupo alquilo C_{1-6} , estando los últimos cuatro grupos opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes seleccionados independientemente de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , NR^6R^7 , OR^6 , $S(O)_nR^6$ (donde n es 0, 1 o 2);
- o
- R^1 y R^2 juntos pueden formar un anillo de 3-8 miembros que contiene uno o más átomos seleccionados de O, S, NR^6 y opcionalmente substituido por uno o más alquilo C_1-C_3 o halógeno;
- 25 R^3 representa cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} que pueden estar opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n = 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;
- R^4 y R^5 representan independientemente hidrógeno, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , estando los últimos dos grupos opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo C_3-C_7 , OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde n = 0, 1 o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;
- 30 o
- R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde n = 0, 1 o 2), NR^6 , y estar opcionalmente substituido por halógeno o alquilo C_{1-3} ;
- 35 R^6 y R^7 representan independientemente un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_6 ;
- R^8 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} , $-CO-$ alquilo C_1-C_4 , CO_2- alquilo C_1-C_4 o $CONR^6$ -alquilo C_1-C_4 ;
- R^9 representa arilo, heteroarilo, cicloalquilo C_3-C_7 o alquilo C_{1-6} , pudiendo estar los dos últimos grupos opcionalmente substituidos por uno o más substituyentes independientemente seleccionados de halógeno, cicloalquilo

C_3-C_7 , arilo, heteroarilo OR^6 y NR^6R^7 , $S(O)_nR^6$ (donde $n = 0, 1$ o 2), $CONR^6R^7$, NR^6COR^7 , $SO_2NR^6R^7$ y $NR^6SO_2R^7$;

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

o

R^{10} y R^{11} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos pueden formar un anillo heterocíclico saturado de 3-8 miembros que contiene opcionalmente uno o más átomos seleccionados de O, $S(O)_n$ (donde $n = 0, 1$ o 2), NR^8 , y estar opcionalmente sustituidos por halógeno o alquilo C_{1-3} ;

10 a condición de que el compuesto no sea

ácido [(5-nitrobifenil-2-il) oxi] acético;

ácido [(2',4',5'-triclora)-4,5-(dicloro)-[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético;

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

ácido [(5-clorobifenil-2-il)oxi]acético;

15 ácido 2-[(3,5-dibromo[1,1'-bifenil]-2-il)oxi]acético;

ácido 2-[(5-promo[1,1'-bifenil]-2-il-oxi]acético;

ácido 3,5,4'-triclora-bifenil-2-iloxi-acético; o

ácido 3,5,4'-tribromo-bifenil-2-iloxi-acético.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Ácido 2-[[4'-(etilsulfonyl)-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-butanoico
- Ácido [4-cloro-2-[2-[(metilsulfonyl)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético
- Ácido [4-cloro-2-[2-[(etilsulfonyl)(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]fenoxi]-acético
- Ácido [2-[2-[acetil(fenilmetil)amino]-5-pirimidinil]-4-clorofenoxi]-acético
- 5 Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-5-fluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-4,5-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-3,5-difluoro-2'-metil[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-((2-amino-5-metil-3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[4'-amino-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 10 Ácido [[4'-amino-2'-cloro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-hidroxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-((2,4-dimetoxi-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[2'-cloro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 15 Ácido [[5'-fluoro-2'-metoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[5'-ciano-2'-metoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2',5'-dimetil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[5'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 20 Ácido [[2'-fluoro-6'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-Ácido [[(etilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2'-metil-4'-Ácido [[(metilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-Ácido [[(ciclopropilamino)carbonil]amino]-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 25 Ácido [[2'-metil-4'-Ácido [[(propilamino)carbonil]amino]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético ,
- Ácido [[2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[5'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-(aminocarbonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-fluoro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 30 Ácido [[2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético

- Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-ciano-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-cloro-2'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2',5'-difluoro-4'-metoxi-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 5 Ácido [[2'-fluoro-5'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2'-fluoro-4'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-metoxi-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-(aminosulfonil)-2',5'-difluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-benzo[b]tien-3-il-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- 10 Ácido [2-((2-benzofuranil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[4'-cloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-(1-metiletil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3',4'-difluoro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-((1,3-benzodioxol-5-il)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- 15 Ácido [[4'-etil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)][1,1':4',1"-terfenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-(trifluorometoxi)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2',3'-dicloro-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-(1,1-dimetiletil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 20 Ácido [2-((6-metoxi-2-naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[4'-(etiltio)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-acetil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-((2-cloro-5-metil-4-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[5'-(aminosulfonil)-2'-metil-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 25 Ácido [2-((8-Quinolinil)-4-(trifluorometil)fenoxi)- acético
- Ácido [[3'-ciano-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-[4-metil-6-[metil(metilsulfonil)amino]-3-piridinil]-4-(trifluorometil) fenoxi]- acético
- Ácido [[2'-metil-5'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-3-carboxílico, 3-metil éster
- 30 Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)-[1,1'-bifenil]-2-carboxílico, 2-metil éster

- Ácido [[5-((trifluorometil)[1,1':4',1"-terfenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-fluoro-2',4'-dimetil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[2'-Nitro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 5 Ácido [[3'-cloro-2'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[5-((trifluorometil)[1,1':3',1"-terfenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido 2'-(carboximetoxi)-5'-(trifluorometil)- [1,1'-bifenil]-4-carboxílico, 4-metil éster
- Ácido [[4'-Nitro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[5-((trifluorometil)-3'-[(trifluorometil)tio][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- 10 Ácido [[5-((trifluorometil)-4'-[(trifluorometil)tio][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-metil-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 15 Ácido [2-((3-piridinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [[2'-fluoro-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[2'-metoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-metoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-metoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 20 Ácido [[3'-(etilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[3'-propoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-propoxi-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-((2-amino-4-metil-5-pirimidinil)-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [[4'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 25 Ácido [[4',5-bis(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [2-((2-Naftalenil)-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [[4'-(1-pirrolidinilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(fenilmetil)amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 30 Ácido [[4'-[(2,2,2-trifluoroetil)amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético

- Ácido [[4'-[(5-metil-2-tiazolil)amino]sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(fenilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(dietilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(ciclopropilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- 5 Ácido [[4'-(aminosulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]- acético
- Ácido [[4'-[(metilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [[4'-[(4-metil-1-piperazinil)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-1,2,5-tiadiazolidin-2-il)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [2-[4-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- 10 Ácido [2-[2-(1,1-dioxido-2-isotiazolidinil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético, sal de amonio
- Ácido [2-[2-(3-Hidroxi-1-azetidilil)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(4-metil-1-piperazinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]-acético
- Ácido [2-[4-metil-2-(1-pirrolidinil)-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [2-[2-(dimetilamino)-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- 15 Ácido [2-[5-metil-2-[metil(metilsulfonil)amino]-4-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [2-[2-[(dimetilamino)sulfonil]amino]-4-metil-5-pirimidinil]-4-(trifluorometil)fenoxi]- acético
- Ácido [[2'-cloro-4'-[(metoxicarbonil)amino]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido 2-[[3'-ciano-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- 20 Ácido 2-[[4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido 2-[[2'-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido 2-[[2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido [[2',5-dicloro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- 25 Ácido [[2',5-dicloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil][1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- [(5-cloro-3'-ciano[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido [[5-cloro-4'-[(dimetilamino)sulfonil]-2'-fluoro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido [[5-cloro-4'-(4-morfolinilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- Ácido [[5-cloro-2'-fluoro-4'-(metilsulfonil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico
- 30 Ácido 2-[[4'-(1-azetidililsulfonil)-5-cloro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

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

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

Ácido 2-[[[5-ciano-2'-fluoro-4'-(trifluorometil)[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]-(2S)-propanoico

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

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

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

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

Ácido [[4'-(etilsulfonyl)-6-metil-5-nitro[1,1'-bifenil]-2-il]oxi]acético

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

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

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

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

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

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 9. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en terapia.

10. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento una enfermedad mediada por prostaglandina D2.

20 11. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento de una enfermedad respiratoria, tal como asma y rinitis.