CSA836160 Organización y Digitalización CSA Ltd

PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

10-91359

1/2

21. **EXPEDIENTE Nº** 10-91359

54. **TÍTULO** **ANTAGONISTAS *N,N*-DISUSTITUIDOS DE AMINOALQUILBIFENILO DE RECEPTORES D_2 DE PROSTAGLANDINA.**

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07C235/34

71. **SOLICITANTE** **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO San Diego , California, Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** DILIA MARIA RODRIGUEZ D´ALEMAN

22. **BOGOTÁ, D.C.**

2.d.
a-09-2010

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

[X] Capitulo I. [ ] Capítulo II.

2 SOLICITANTE (71)	**Nombre**: **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.** **Dirección**: 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego, California 92121, Estados Unidos de América. **Nacionalidad o domicilio**: San Diego, California, Estados Unidos de América. **Lugar de Constitución**: California, Estados Unidos de América. **Teléfono:** **Fax:** **E-mail**	**IDENTIFICACIÓN** **C.C.** [ ] **NIT** [ ] **C.E.** [ ] **Otro** [ ] **Número**
3 REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6 Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824 E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	**IDENTIFICACIÓN** C.C. [X] NIT [ ] C.E. [ ] Otro [ ] Número 41.654.882 TP 20824 CSJ
4 INVENTOR (ES) (72)	Nombre: **VER ANEXOS** Dirección: Nacionalidad o domicilio:	

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/US2009/032499** Fecha **29 de enero de 2009**

Publicación Internacional No. **WO 2009/099902 A1** Fecha **13 de agosto de 2009**

6 TITULO (54) **ANTAGONISTAS *N,N*-DISUSTITUIDOS DE AMINOALQUILBIFENILO DE RECEPTORES D_2 DE PROSTAGLANDINA.**

7 Clasificación Internacional (51) C07C 235/34

8 Prioridad SI [X] NO [ ]	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	Estados Unidos de América	**01 de febrero de 2008**	**61/025,597**
	Estados Unidos de América	**31 de octubre de 2008**	**61/110,496**

9 Comprobante de pago No. 10-45,133 // 10-45,134 // 10-52,344 // 10-52,345 // 10-52,346 // 10-45,247
Fecha 02/06/10 // 02//06/10 // 29/06/10 // 29/06/10 // 29/06/10 // 02/06/10

1

10 ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [ ] Poderes si fuere el caso
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- [ ] Declaraciones
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso copia de contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- [ ] Arte final 12 X 12 .
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- [x] Otros * Reques

11 FIGURA CARACTERÍSTICA

12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D´ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882 **T.P. 20824**

As. P-2632

ANEXOS

INVENTORES

1.) **HUTCHINSON, John Howard**
(5948 Via Zurita, La Jolla, California 92037, Estados Unidos de América);

2.) **STEARNS, Brian Andrew**
(3339 32nd Street, San Diego, California 92104, Estados Unidos de América);

3.) **SCOTT, Jill Melissa**
(456 Birmingham Drive, Cardiff, California 92007, Estados Unidos de América);

4.) **TRUONG, Yen Pham**
(9175 Judicial Drive, #6407, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América);

5.) **ROPPE, Jeffrey Roger**
(32182 Camino Guarda, Temecula, California 92592, Estados Unidos de América);

6.) **STOCK, Nicholas Simon**
(7087 Camino De Grazia, No. 150, San Diego, California 92111, Estados Unidos de América);

7.) **ARRUDA, Jeannie M.**
(3611 Florida St. #4, San Diego, California 92104, Estados Unidos de América);

8.) **SEIDERS, Thomas Jon**
(5257 Soledad Mountain Road, San Diego, California 92109, Estados Unidos de América);

9.) **WANG, Bowei**
(5025 Manor Ridge Lane, San Diego, California 92130, Estados Unidos de América);

10.) **VOLKOTS, Deborah**
(8212 Regents Rd #204, San Diego, California 92122, Estados Unidos de América).

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,13
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-091359- -00000-0000

Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

P-2032 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 45,134
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,344
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325811511	28/06/2010	85,900,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,345
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-091359- -00000-0000

Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325811511	28/06/2010	85,900,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL : $	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,346
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325811511	28/06/2010	85,900,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN		554,000.00
		TOTAL :	$	554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 45,247
FECHA : JUNIO 2 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 10-091359- -00000-0000
Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAG	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	134881294	02/06/2010	98,035,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVCIOS ADMINISTRATIVOS	100,000.00
		TOTAL : $	100,000.00

SON: CIEN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

8

ANTAGONISTAS *N,N*-DISUSTITUIDOS AMINOALQUILBIFENILO DE RECEPTORES DE PROSTAGLANDINA D_2

RESUMEN

[01132] Se describen aquí compuestos que son antagonistas de receptores PGD_2. También se describe composiciones farmacéuticas y medicamentos que incluyen los compuestos aquí descritos que son antagonistas de receptores PGD_2. También se describe aquí métodos para utilizar tales antagonistas de receptores PGD_2, solos y en combinaciones con otros compuestos, para tratar condiciones o enfermedades respiratorias, cardiovasculares y otras dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2.

ANTAGONISTAS *N,N*-DISUSTITUIDOS DE AMINOALQUILBIFENILO DE RECEPTORES D_2 DE PROSTAGLANDINA

APLICACIONES RELACIONADAS

[001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Patente de los Estados Unidos no. 61/025,597 titulada "antagonistas N,N-disustituidos de aminoalquilbifenilo de receptores D2 de prostaglandina" presentada el 1 de Febrero de 2008 y la solicitud de Patente provisional de los Estados Unidos no. 61/110,496 titulada "antagonistas N,N-disustituidos de aminoalquilbifenilo de receptores D2 de prostaglandina" presentada el 31 de Octubre del 2008, todas las cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[002] Se describen aquí compuestos, métodos para hacer tales compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos que comprende tales compuestos, y métodos para utilizar tales compuestos para tratar, prevenir o diagnosticar enfermedades, desórdenes o condiciones asociadas con la prostaglandina D_2.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[003] Las prostaglandinas son lípidos ácidos derivados del metabolismo del ácido araquidónico por la acción de las enzimas ciclooxigenasa y sintasas corriente abajo. Las prostaglandinas tienen un rango diverso de actividades y tienen un papel bien reconocido en el dolor y la inflamación. La prostaglandina D_2 (PGD_2) es un mediador lípido ácido derivado del metabolismo del ácido araquidónico por las ciclooxigenasas y las PGD_2 sintasas. La PGD_2 es producida por las células mastocitos, macrófagos y linfocitos T_H2 en respuesta al daño en tejido local así como inflamaciones alérgicas en enfermedades tales como asma, rinitis, y dermatitis atópica. La PGD_2 exógena aplicada a las vías bronquiales elucida muchas características de una respuesta asmática sugiriendo que las PGD_2 juegan un papel pro-inflamatorio importante en las enfermedades alérgicas.

[004] La PGD_2 enlaza a un cierto número de receptores, los cuales incluyen el receptor prostanoide (TP) tipo tromboxano, el receptor PGD_2 (DP, también conocido como DP_1) y la molécula homóloga de receptor quimioatrayente expresada en las células Th2 (CRTH2; también conocida como DP_2). La DP_2 se asocia con la promoción de quimiotaxis y la activación de linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos. En particular, la PGD_2 se enlaza a DP_2, y media sus efectos a través de una elevación dependiente de G_i en los niveles de calcio en la reducción del AMP cíclico intracelular. En los linfocitos T_H2, la producción de la citoquinas IL4, IL5 e IL13 se estimula. Estas citoquinas han sido implicadas en numerosas acciones biológicas que incluyen, solamente a manera de ejemplo, la producción de inmunoglobulina E, la respuesta de las vías respiratorias, secreción mucosa, y reclutamiento de eosinófilos.

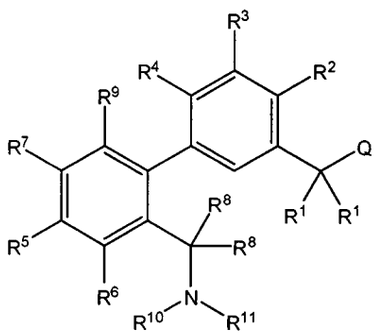
10

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[005] Se presentan aquí compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos, métodos para (a) diagnosticar, prevenir, o tratar inflamaciones alérgicas y no alérgicas, (b) mitigar signos y síntomas adversos que están asociados con la inflamación, y/o (c) controlar desórdenes inmunológicos proliferativos. Estos desórdenes pueden surgir de uno o más etiologías genéticas, iatrogénicas, inmunológicas, infecciosas, oncológicas, tóxicas, quirúrgicas, y/o traumáticas. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas, y medicamentos aquí descritos comprende antagonistas de los receptores PGD_2. En un aspecto, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas, y medicamentos aquí descritos comprenden antagonistas del DP_2.

[006] En un aspecto provisto se proveen aquí compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), y Fórmula (VIII), sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales antagonistas de DP_2, y se utilizan para tratar mamíferos que sufren de una o más condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2, incluyendo, pero no limitándose a, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad intestinal inflamatoria, síndrome de distensión respiratoria en adultos, infarto del miocardio, aneurisma, apoplejía, cáncer, choque endotóxico, desórdenes proliferativos y condiciones inflamatorias. En algunas inflamaciones, las condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 incluyen aquellas donde un exceso absoluto o relativo de PGD_2 está presente y/o es observado. En un aspecto, el mamífero es un humano.

[007] En un aspecto es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

donde,

Q es tetrazolil o $-C(=O)-Q^1$;

Q^1 es –OH, $–O(C_1\text{-}C_4\text{alquilo})$, $-NHSO_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, -NH-OH, o –NH-CN;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, y $-CH_3$;

11

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^9 es independientemente H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -$S(=O)R^{12}$, -$S(=O)_2R^{12}$, -$NHS(=O)_2R^{12}$, -$C(=O)R^{12}$, -$OC(=O)R^{12}$, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$CH(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -$C(=O)N(R^{13})_2$, -$OC(=O)N(R^{13})_2$, -$NHC(=O)NH(R^{13})$, -$NHC(=O)R^{12}$, -$NHC(=O)OR^{12}$, -$C(OH)(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un naftilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo bicíclico, -OCH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o -OCH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada R^8 es H;

R^{10} es –$C(=O)R^{14}$, –$C(=O)OR^{15}$, –$C(=O)N(R^{16})_2$, -$C(=NR^{19})N(R^{16})_2$, –$S(=O)_2N(R^{16})_2$ o –$S(=O)_2R^{15}$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo); o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es un C_1-C_4alquileno;

X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-;

Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo);

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

12

cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo); o

dos grupos R^{16} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo;

R^{19} es seleccionado de entre H, -$S(=O)_2R^{12}$, -$S(=O)_2NH_2$, -$C(=O)R^{12}$, -CN, y -NO_2;

R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquilén-OH, -C_1-C_6alquilén-O-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-S-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_4alquilén-S(=O)-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-NH_2, -C_1-C_6alquilén-$N(CH_3)_2$, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O(C_1-C_4alquilo), o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NH_2$.

R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), y -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo); o

dos grupos R^{13} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo.

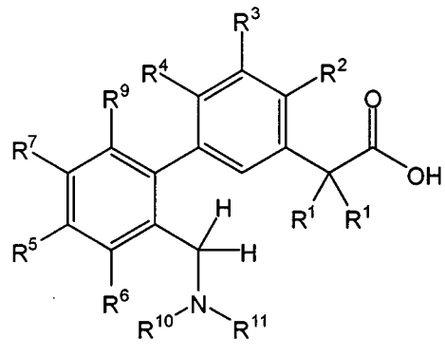
[008] Para cada una y todas las realizaciones, los sustituyentes son seleccionados de entre un subconjunto de alternativas que se presentan en una lista. Por ejemplo, en todas las realizaciones, Q es -C(=O)-Q^1. En otras realizaciones, Q es tetrazolilo. En todas las realizaciones, Q^1 es –OH, o –O(C_1-C_4alquilo). En otras realizaciones, Q^1 es –OH, -OCH_3, o -OCH_2CH_3. En aún otras realizaciones, Q^1 es –OH.

[009] En algunos casos, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-C_1-C_6alquilo, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2.

[010] En un aspecto, al menos uno de R^2 y R^3 es H. En un aspecto, R^2 y R^3 son H. En otro aspecto, al menos uno de R^2, R^3 y R^4 es H. En otro aspecto, al menos dos de R^2, R^3 y R^4 es H.

[011] En un aspecto, al menos dos de R^6, R^7 y R^9 es H. En otro aspecto, R^6, R^7 y R^9 son H. En otro aspecto, al menos dos de R^5, R^6, R^7 y R^9 es H. En otro aspecto, al menos tres de R^5, R^6, R^7 y R^9 es H.

[012] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II).

[013] En ciertas realizaciones, cada R^1 es H.

[014] En todas las realizaciones, cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -$S(=O)_2R^{12}$, -C(=O)R^{12}, -C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, C_1-C_4alcoxi, y C_1-C_4heteroalquilo. En algunas otras realizaciones, cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, y C_1-C_4fluoroalquilo. En aún otras realizaciones, cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CH_3, -OCH_3, y –CF_3.

[015] En todas las realizaciones, R^4 es H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -$S(=O)_2R^{12}$, -C(=O)R^{12}, -OC(=O)R^{12}, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$CH(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -C(=O)$N(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_5heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, -OCH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o -OCH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

[016] En algunas otras realizaciones, R^4 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, -OCH_2-CO_2R^{13}, -OCH_2-C(=O)R^{12}, -OCH_2-C(=O)$N(R^{13})_2$, -OCH_2-C_3-C_6cicloalquilo, o -OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido).

14

[017] En todas las realizaciones, R^5 es H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -$S(=O)R^{12}$, -$S(=O)_2R^{12}$, -$NHS(=O)_2R^{12}$, -$C(=O)R^{12}$, -$OC(=O)R^{12}$, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$CH(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -$C(=O)N(R^{13})_2$, -$OC(=O)N(R^{13})_2$, -$NHC(=O)NH(R^{13})$, -$NHC(=O)R^{12}$, -$NHC(=O)OR^{12}$, -$C(OH)(R^{13})_2$, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución naftilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, con sustitución o sin sustitución heteroarilo bicíclico.

[018] En todas las realizaciones, R^{10} es –$C(=O)R^{14}$, –$C(=O)OR^{15}$, o –$C(=O)N(R^{16})_2$.

[019] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o R^{14} es L^3-X^3-Q^3; L^3 es un C_1-C_4alquileno; X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-; Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo).

[020] En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

[021] En todas las realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo).

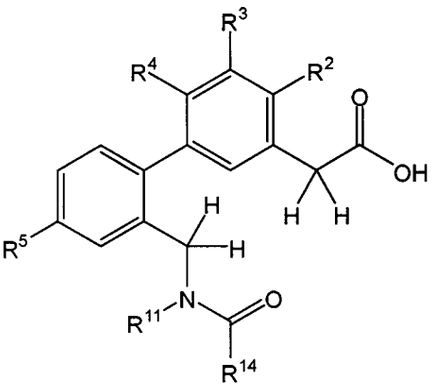
[022] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o R^{14} es L^3-X^3-Q^3; L^3 es –CH_2-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-; X^3 es un -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-; Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), o –CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico).

[023] En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -$CH(CH_3)$-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

[024] En todas las realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico).

[025] En un aspecto, R^{10} es –C(=O)R^{14}.

[026] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III)

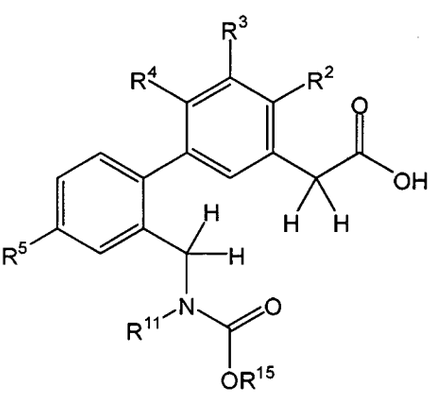
[027] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

[028] L^3 es –CH_2-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-; X^3 es -O-, -S-, -S(=O)-, o -$S(=O)_2$-; Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, o -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

[029] En otras realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo. En otras realizaciones, R^{14} es L^3-X^3-Q^3; L^3 es –CH_2-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-; X^3 es -O-, -S-, -S(=O)-, o -$S(=O)_2$-; Q^3 es con sustitución o sin sustitución, un fenilo, o -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

[030] En un aspecto, R^{10} es –C(=O)OR^{15}.

[031] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (IV):



16

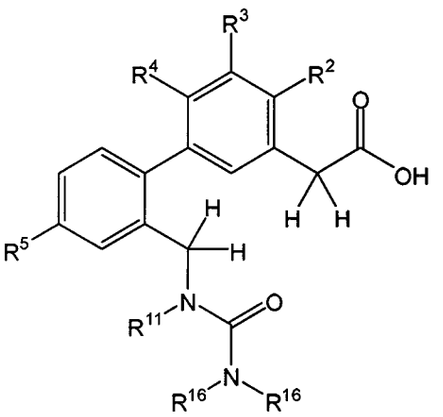
Fórmula (IV).

[032] En un aspecto, R^{15} es C_1-C_6alquilo, -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -$CH(CH_3)$-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

[033] En otro aspecto, R^{15} es -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido). En otro aspecto, R^{15} es -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido).

[034] En un aspecto, R^{10} es –C(=O)N(R^{16})$_2$.

[035] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V).

[036] En todas las realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico). En otras realizaciones, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico). En aún otras realizaciones, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo). En un aspecto, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

[037] En un aspecto, R^{10} es –S(=O)$_2R^{15}$. En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, con sustitución opcional, un naftilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo En algunas otras realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, con sustitución opcional, un naftilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo. En aún otras realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, o, con sustitución opcional, un fenilo.

17

[038] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=NR^{19})N(R^{16})_2$; cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, arilo), y -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, heteroarilo); o dos Grupos R16 enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un C_2-C_6heterocicloalquilo.

[039] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=NR^{19})NH(R^{16})$; R^{16} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, $-CH_2$-(C_3-C_6cicloalquilo), $-CH_2$-(con sustitución opcional, fenilo), o $-CH_2$-(con sustitución opcional, heteroarilo); R^{19} es -CN.

[040] En un aspecto, R^2 y R^3 son H.

[041] En un aspecto, R^4 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, o C_1-C_6heteroalquilo. En todas las realizaciones, R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$. En otras realizaciones, R^4 es $-OCH_3$.

[042] En todas las realizaciones, R^5 es F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, -tBu, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-S(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-S(=O)_2$(fenilo sustituido o no sustituido), $-NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-NHS(=O)_2$(fenilo sustituido o no sustituido), $-NHS(=O)_2$(con sustitución o sin sustitución heteroarilo), -C(=O)-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), $-C(=O)NH(CH_2CF_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$, -C(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NH(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), $-NHC(=O)$(C_1-C_6alquilo), -NHC(=O)(fenilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), $-NHC(=O)NH_2$, o -NHC(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido).

[043] En algunas otras realizaciones, R^5 es F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, i-propilo, -tBu, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-C(CH_2CH_3)_2OH$, $-S(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-C(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$,$-C(=O)NH_2$, $-C(=O)NH(CH_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), $-C(=O)NH(CH_2CF_3)$, $-C(=O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$, o $-NHC(=O)$(C_1-C_6alquilo).

[044] En un aspecto, R^5 es F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-S(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, o $-NHC(=O)$(C_1-C_6alquilo). En otro aspecto, R^5 es F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, o $-OCF_3$. En una realización particular, R^5 es $-CF_3$.

[045] En todas las realizaciones, R^5 es C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución naftilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución heteroarilo bicíclico.

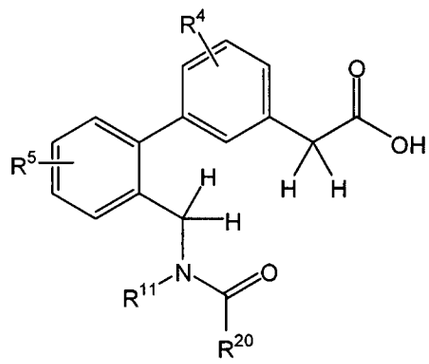
[046] En otras realizaciones, R^5 es Ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo.

[047] En aún otras realizaciones, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo. En un aspecto, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo. En otro aspecto, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo.

[048] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo. En otras realizaciones, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo. En aún otras realizaciones, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

[049] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (VII).

[050] En un aspecto, se describe aquí un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VII), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (VII)

donde,

R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo;

R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, o C_1-C_6heteroalquilo;

R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, $-CH_2$-O-C_1-C_4alquilo, $-CH(CH_3)$-O-C_1-C_4alquilo, $-C(CH_3)_2$-O-C_1-C_4alquilo, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), $-OC_1$-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), –O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-NR^{16}$-C_1-C_4alquilo, $-NR^{16}$-C_3-C_6cicloalquilo, $–NR^{16}$-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con grupos 0, 1, o 2 R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, $-OC_1$-C_4alquilo, C_1-C_4alquilo, y $-CF_3$;

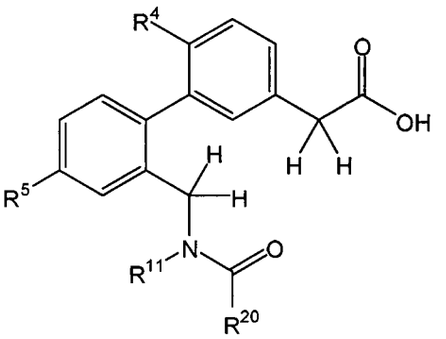
R^{16} es H o C_1-C_4alquilo;

R^{11} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo;

R^{12} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, y C_1-C_4fluoroalquilo.

[051] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (VII) tiene la estructura de la Fórmula (VIII):



Fórmula (VIII).

[052] En un aspecto, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

[053] En todas las realizaciones, R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, $-C_1$-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, C_1-C_4alcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo; R^{12} es C_1-C_4alquilo; cada R^{13} se selecciona independientemente de H, y C_1-C_4alquilo.

[054] En todas las realizaciones, R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, $-CH_2O$-C_1-C_4alquilo, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-OC_1$-C_4alquilo, $-O$-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), $-O$-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-NR^{16}C_1$-C_4alquilo, $-NR^{16}$-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o $-NR^{16}$-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}.

[055] En otras realizaciones, R^{20} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[056] En todas las realizaciones, R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

[057] En todas las realizaciones, R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-S(=O)_2CH_3$, $-NHS(=O)_2CH_3$, $-C(=O)CH_3$, $-OC(=O)CH_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, $-NH_2$, $-C(=O)NH_2$, $-NHC(=O)CH_3$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCH_3$, $-CH_2OH$, o $-C(CH_3)_2OH$.

[058] En todas las realizaciones, R^4 es H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

[059] En otras realizaciones, R^5 es Halógeno, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$.

[060] En todas las realizaciones, R^{20} es $-CH_3$, ciclopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está

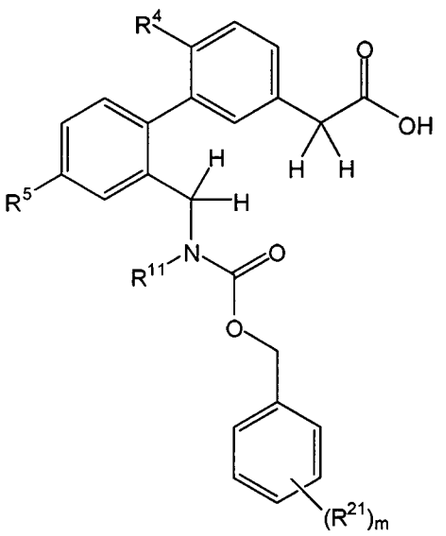
21

sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[061] En un aspecto, R^{20} es $-OC_1$-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o–O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido); donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[062] En otro aspecto, R^{20} es –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

[063] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (VIII) tiene la siguiente estructura:



donde, m es 0, 1, o 2.

[064] En un aspecto, R^4 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

[065] En un aspecto, R^5 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$.

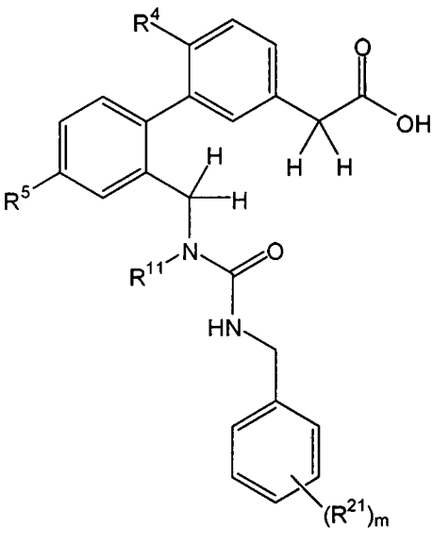
[066] En un aspecto, R^{11} es $–CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $–CH_2CF_3$.

[067] En todas las realizaciones, R^{20} es $-NR^{16}C_1$-C_4alquilo, $–NR^{16}$-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o $–NR^{16}$-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$; R^{16} es H, $-CH_3$, o $–CH_2CH_3$.

[068] En un aspecto, R^{20} is–NH-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[069] En un aspecto, m es 0. En otro aspecto, m es 1. En otro aspecto, m es 2.

[070] En un aspecto, el compuesto de la Fórmula (VIII) tiene la siguiente estructura:



donde, m es 0, 1, o 2.

[071] En un aspecto, R^4 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

[072] En otro aspecto, R^5 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$.

[073] En aun otro aspecto, R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

[074] En un aspecto, cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[075] En un aspecto, R^4 es $-OCH_3$.

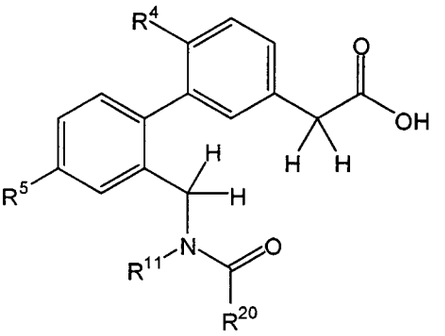
[076] En un aspecto, R^5 es $-CF_3$.

[077] En otro aspecto, R^{11} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

[078] En aun otro aspecto, cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

[079] En un aspecto, m es 0; R^4 es $-OCH_3$; R^5 es $-CF_3$; R^{11} es $-CH_2CH_3$.

[080] En un aspecto, se describe aquí un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VIII), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (VIII)

donde,

R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo;

23

R^5 es C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un naftilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo bicíclico, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}

R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2O-C_1-C_4alquilo, -CH_2O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -OC_1-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), –O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -$NR^{16}C_1$-C_4alquilo, –NR^{16}-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -OC_1-C_4alquilo, C_1-C_4alquilo, y -CF_3;

R^{16} es H o C_1-C_4alquilo;

R^{11} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo;

R^{12} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, y C_1-C_4fluoroalquilo.

[081] En un aspecto, R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, -CH_3, -OCH_3, -CF_3, o -OCF_3; R^{11} es –CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, –CH_2CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

[082] En un aspecto, R^5 es Ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}.

[083] En todas las realizaciones, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}.

[084] En un aspecto, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo,

24

tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[085] En todas las realizaciones, R^{20} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[086] En un aspecto, R^{20} es $-CH_3$, ciclopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[087] En todas las realizaciones, R^{20} es $-OC_1$-C_4alquilo, $-O-CH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), o$-O-CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido); donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[088] En otras realizaciones, R^{20} es $-O-CH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

[089] En todas las realizaciones, R^{20} es $-NR^{16}C_1$-C_4alquilo, $-NR^{16}-CH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), o $-NR^{16}-CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$; R^{16} es H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

[090] En otras realizaciones, R^{20} is$-NH-CH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[091] En un aspecto, R^4 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$; R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$;

[092] En aún otras realizaciones, R^4 es $-OCH_3$. , R^{11} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

[093] En un aspecto, R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}; cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

[094] En un aspecto, R^{20} es $-R^{14}$, $-OR^{15}$, o $-N(R^{16})_2$ como se describe aquí. En un aspecto, R^{20} es $-R^{14}$ como se describe aquí. En todas las realizaciones, R^{20} es $-OR^{15}$ como se describe aquí. En todas las realizaciones, R^{20} es $-N(R^{16})_2$ como se describe aquí.

[095] Se contempla aquí cualquier combinación de los grupos descritos más arriba para las diversas variables. A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos son escogidos por un experto en la técnica para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

[096] Los compuestos de Formula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), y Fórmula (VIII), son antagonistas de DP_2. En realizaciones específicas, el antagonista de DP_2 es selectivo para DP_2. En otras realizaciones, el antagonista de DP_2 es también un antagonista de DP_1. En algunas realizaciones, el antagonista de DP_2 es también un antagonista de TP (receptor de tromboxano).

[097] En otras realizaciones, se presentan aquí compuestos seleccionados a partir de metabolitos activos, solvatos, sales farmacéuticamente aceptables o prodrogas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de cualquiera de entre Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII).

[098] En un aspecto, se provee aquí una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente activa de un compuesto aquí provisto. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica incluye al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[099] En ciertas realizaciones, se presentan aquí métodos para tratar una condición o enfermedad dependiente de PGD_2 en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de DP_2 que tiene la estructura de una cualquiera de las Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII). En ciertos aspectos, se provee aquí un método para tratar inflamaciones en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto aquí al mamífero que así lo requiere.

[0100] En un aspecto específico, se proporciona aquí un método para tratar asma en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto provisto aquí al mamífero que así lo requiere. En una realización adicional o alternativa, se proporciona aquí un método para tratar asma en un mamífero que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto aquí provisto, tal como, por ejemplo, un compuesto de una cualquiera de las Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) al mamífero que así lo requiere.

[0101] En otro aspecto se presentan los compuestos en la Tabla 1 y Tabla 2 o sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos farmacéuticamente activos, prodrogas farmacéuticamente aceptables, y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, los cuales antagonizan al DP_2 y se utilizan para tratar pacientes que sufren de una o más condiciones o

enfermedades dependientes de PGD_2, incluyendo, pero no limitándose a, asma, rinitis, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, psoriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de distensión respiratoria en adultos, infarto al miocardio, aneurismas, apoplejía, cáncer, choque endotóxico, desórdenes proliferativos y condiciones inflamatorias.

[0102] Los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) son antagonistas de DP_2. En aún realizaciones adicionales o alternativas tales antagonistas de DP_2 también antagonizan otros receptores relacionados de PGD_2. Los receptores relacionados de PGD_2 incluyen, pero no se limitan a, DP_1 y TP.

[0103] En realizaciones adicionales o alternativas, los compuestos de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se incluyen en composiciones farmacéuticas o medicamentos utilizados para tratar una condición o enfermedad mediada dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 en un paciente.

[0104] En otra realización, los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se utilizan para tratar o prevenir condiciones inflamatorias. Las condiciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, arterioesclerosis, aneurisma aórtico, infarto al miocardio, y apoplejía.

[0105] En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) Se utilizan para tratar o prevenir desórdenes inmunológicos. En un aspecto los desórdenes inmunológicos incluyen, pero no se limitan a, alergia o respuesta excesiva o inapropiada a un antígeno endógeno o exógeno. En ciertas realizaciones, el desorden inmunológico es caracterizado por la desregulación inmune que no es acompañada por inflamación.

[0106] En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) Se utilizan para tratar o prevenir desórdenes proliferativos. En un aspecto los desórdenes proliferativos incluyen, pero no se limitan a, desórdenes cancerosos o no cancerosos, que incluyen, pero no se limitan a, los que involucran la piel o los tejidos linfáticos.

[0107] En otro aspecto, los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se utilizan para tratar el dolor.

[0108] En aspectos adicionales, tales condiciones son iatrogénicas y se incrementan en, o la localización anormal de, PGD_2 es inducida por otras terapias o procedimientos médicos o

quirúrgicos. En otras realizaciones, la condición o enfermedad dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es causada por una cirugía.

[0109] En otros aspectos, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos aquí descritos se utilizan para prevenir la actividad celular de PGD_2. En otros aspectos, tales métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas y medicamentos, comprenden antagonistas de DP_2 divulgados aquí para el tratamiento de asma o modulando la actividad de las enzimas o proteínas en un paciente donde tales enzimas o proteínas están involucradas en la ruta del PGD_2 tal como, a manera de ejemplo, DP_2. En aún otros aspectos, los métodos, compuestos, composiciones farmacéuticas, y medicamentos aquí descritos se utilizan en combinación con otros tratamientos médicos o modalidades quirúrgicas.

[0110] En un aspecto son métodos para reducir/antagonizar la activación por PGD_2 del DP_2 en un mamífero que comprende la administración al mamífero de al menos una vez de una cantidad efectiva de un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0111] En otro aspecto son métodos para modular, incluyendo la reducción y/o antagonizar la activación de DP_2, directa o indirectamente, en un mamífero que comprende la administración al mamífero de una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0112] En otro aspecto, se presentan aquí métodos para modular, incluyendo la reducción y/o antagonizar la actividad de PGD_2 en un mamífero, directa o indirectamente, que comprende la administración al mamífero de al menos una vez de una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0113] En otro aspecto son métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 que comprende administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0114] En otro aspecto son métodos para tratar inflamación que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0115] En otro aspecto son métodos para tratar anormalidades inmunológicas que comprenden administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la

Fórmula de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0116] En otro aspecto son métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es asma. En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita a síndrome de estrés respiratorio en adultos y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco) asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alergenos, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, asma neutrofílico, hiperventilación isocápnica, asma de la niñez, asma de adultos, asma con tos variable, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional.

[0117] En otro aspecto son métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria es rinitis. En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad respiratoria incluye, pero no se limita, a rinitis alérgica (extrínseca), rinitis no alérgica (intrínseca), rinitis crónica, rinitis inducida por alergenos, rinitis sensible a la aspirina, rinitis de la niñez, rinitis de adultos, rinitis ocupacional, rinitis resistente a esteroides, rinitis estacional, rinitis perenne, rinosinucitis y rinopoliposis.

[0118] En otro aspecto son métodos para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica que comprende administrar a un mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). En una realización adicional de este aspecto, la enfermedad obstructiva crónica pulmonar incluye, pero no se limita, a bronquitis y/o enfisema crónicos, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, y/o inflamación de las vías aéreas y fibrosis quística.

[0119] En otro aspecto son métodos para prevenir secreciones mucosas incrementadas y/o edemas en una enfermedad o condición que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0120] En otro aspecto son métodos para tratar vasoconstricción, arterosclerosis y sus secuelas, isquemia del miocardio, infarto al miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis, arritmia cardiaca y apoplejía que comprende administrar al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto que tiene

la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0121] En otro aspecto son métodos para tratar lesiones por reperfusión en órganos después de isquemia orgánica y/o choque endotóxico que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0122] En otro aspecto son métodos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0123] En otro aspecto son métodos para disminuir o prevenir un incremento en la presión sanguínea de un mamífero que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0124] En otro aspecto son métodos para prevenir el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos o células TH2 que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0125] Un aspecto adicional son métodos para la previsión o tratamiento de remodelación, pérdida o ganancia ósea anormal, incluyendo enfermedades o condiciones como, a manera de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer, trauma, cirugía u otras enfermedades que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0126] En otro aspecto son métodos para prevenir la inflamación ocular y conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal y conjuntivitis papilar que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos uno que tenga la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0127] En otro aspecto son métodos para tratar desórdenes CNS que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). Los desórdenes CNS incluyen, pero no se limitan

a, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer u otras enfermedades degenerativas, apoplejía, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva post-quirúrgica, migraña, neuropatía periférica/dolor neuropático, lesiones de la médula espinal, edema cerebral y lesiones de la cabeza.

[0128] Un aspecto adicional son métodos para el tratamiento del cáncer que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). El tipo de cáncer incluye, pero no se limita a, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

[0129] En otro aspecto son métodos para tratar choque endotóxico y choque séptico que comprende la administración al mamífero de al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0130] En otro aspecto son métodos para tratar artritis reumatoide y osteoartritis que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0131] En otro aspecto son métodos para tratar o prevenir enfermedades gastrointestinales incrementadas que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). Tales enfermedades incluyen, solo a manera de ejemplo, gastritis crónica, gastroenteritis eosinofílica y disfunción motora gástrica.

[0132] Un aspecto adicional son métodos para tratar enfermedades del riñón que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). Tales enfermedades incluyen, a manera de ejemplo solamente, necrosis tubular aguda, glomerulonefritis, nefrotoxicidad a la ciclosporina, isquemia renal y lesiones por reperfusión.

[0133] En otro aspecto son métodos para prevenir o tratar insuficiencia renal aguda o crónica que comprende administrar al mamífero al menos una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0134] En otro aspecto son métodos para tratar dolor que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno

cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0135] En otro aspecto son métodos para disminuir los aspectos inflamatorios de infecciones agudas dentro de uno o más órganos o tejidos sólidos tales como el riñón con pielonefritis aguda.

[0136] En otro aspecto son métodos para prevenir o tratar desórdenes agudos o crónicos que involucran el reclutamiento o activación de eosinófilos que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0137] En otro aspecto son métodos para prevenir o tratar enfermedades erosivas agudas o crónicas o disfunción motora del tracto gastrointestinal causados por fármacos no esteroidales antiinflamatorios (incluyendo inhibidores de la ciclooxigenasa –1 o –2 selectivos o no selectivos) que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0138] Un aspecto adicional son métodos para la prevención o tratamiento del rechazo o disfunción en un órgano o tejido transplantados que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0139] En otros aspectos son métodos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). Cada respuesta inflamatoria de la piel incluyen, a manera de ejemplo, dermatitis, dermatitis por contacto, eczema, urticaria, rosácea, y erosiones. En otro aspecto son métodos para reducir lesiones soriáticas de la piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprende administrar al mamífero una que comprenden administrar al mamífero una cantidad efectiva de un primero compuesto que tiene la estructura de una cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0140] Un aspecto adicional son métodos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, solo a manera de ejemplo, cistitis intersticial, que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tienen la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0141] Un aspecto adicional son métodos para tratamiento de la Fiebre Mediterránea Familiar, que comprende administración al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0142] En un aspecto adicional son métodos para tratar el síndrome hepatorrenal que comprenden la administración al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII).

[0143] En un aspecto adicional son métodos para modular la respuesta inmune a antígenos endógenos o exógenos.

[0144] En un aspecto adicional son métodos para tratar respuestas alérgicas agudas o crónicas a sustancias exógenas que han sido ingeridas tales como alimentos (por ejemplo, cacahuetes) o fármacos (por ejemplo, penicilina, fármacos no esteroidales antiinflamatorios o similares).

[0145] En otro aspecto es el uso de un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) en la manufactura de un medicamento para tratar una enfermedad de condición inflamatoria en un animal en el cual la actividad de al menos una proteína asociada a PGD_2 contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o condición. En una realización de este aspecto, la proteína de la ruta de PGD_2 es CRTH2. En otra o adicional realización de este aspecto, la enfermedad o condiciones inflamatorias son respiratorias, cardiovasculares o enfermedades proliferativas.

[0146] En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales en las cuales: (a) la cantidad efectiva del compuesto se administra de forma sistémica al mamífero; y/o (b) la cantidad efectiva del compuesto se administra oralmente al mamífero; y/o (c) la cantidad efectiva del compuesto se administra en forma intravenosa al mamífero; y/o (d) la cantidad efectiva del compuesto se administra por inhalación; y/o (e) la cantidad efectiva del compuesto se administra se administra por administración nasal; y/o (f) la cantidad efectiva del compuesto se administra por inyección al mamífero; y/o (g) la cantidad efectiva del compuesto se administra de forma tópica (dérmica) al mamífero; y/o (h) la cantidad efectiva del compuesto se administra por administración oftálmica; y/o (i) la cantidad efectiva del compuesto se administra por vía rectal al mamífero.

[0147] En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales en las cuales el mamífero es un humano, que incluyen realizaciones donde el humano tiene una condición asmática o una o más otras condiciones seleccionadas del grupo consistente de asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alergenos, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, asma neutrofílico, hiperventilación isocápnica, asma de la niñez, asma de adultos,

asma con tos variable, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, o asma estacional o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o hipertensión pulmonar o fibrosis pulmonar intersticial. En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales en las cuales el mamífero es un modelo animal para inflamación pulmonar, ejemplos de los cuales se proporcionan aquí.

[0148] En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales que comprenden la administración individual de la cantidad efectiva del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las cuales (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces en el transcurso de un día; (iii) de manera continuada; o (iv) continuamente.

[0149] En cualquiera de los aspectos antes mencionados son realizaciones adicionales que comprenden múltiples administraciones de la cantidad efectiva del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las cuales (i) el compuesto es administrado continuamente o intermitentemente: como en una dosis individual; (ii) el tiempo entre las administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto es administrado al mamífero cada 8 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, el método comprende un día de descanso del fármaco, donde la administración del compuesto es suspendida temporalmente o la dosis del compuesto que está siendo administrado se reduce temporalmente; al final del día de descanso del fármaco, la dosificación del compuesto se reinicia. En una realización, la longitud del descanso del fármaco varía de 2 días a 1 a.

[0150] En cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran el tratamiento de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 son realizaciones adicionales que comprenden administrar al menos un agente adicional además de la administración de un compuesto que tiene la estructura de uno cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII) o Fórmula (VIII). En varias realizaciones, cada agente es administrado en cualquier orden, incluyendo la simultaneidad. En ciertas realizaciones, el al menos un agente adicional es, a manera de ejemplo solamente, un agente antiinflamatorio, un compuesto diferente que tiene la estructura de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII), un antagonista del receptor DP_1, un antagonista del receptor de TP, o un antagonista del receptor DP_2 diferente.

[0151] En otras realizaciones, un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se combina con un agente adicional que es un agente respiratorio, incluyendo, pero no limitándose a antihistaminas (por ejemplo, Zyrtec®), broncodilatadores, LABAs (por ejemplo, salmeterol),

teofilina, moduladores de IgE (por ejemplo, Xolair® y omalizumab), esteroides (por ejemplo, fluticasona).

[0152] En realizaciones adicionales o alternativas, el agente antiinflamatorio es, a manera de ejemplo solamente, un modulador de la ruta del leucotrieno tal como antagonistas del receptor de CysLT1 (por ejemplo, montelucast), un antagonista del receptor de CysLT2, un inhibidor de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, zileuton), un inhibidor de proteína de activación de 5-lipoxigenasa (por ejemplo, MK-0591, MK-886, DG-031 (BAY X1005), ácido 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridín-3-il)-bencil]-5-(piridín-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridín-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridín-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico), un inhibidor de LTA4 hidrolasa, un inhibidor de LTC_4 sintasa, un antagonista del receptor de BLT1 o un antagonista del receptor de BLT2.

[0153] En cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran el tratamiento de desórdenes proliferativos, que incluyen cáncer, son realizaciones adicionales que comprenden la administración de al menos un agente adicional que incluye a manera de ejemplo solamente alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatina, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecan, fludarabine, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno, o análogos de las hormonas liberadoras de gonadotropina), interferones tales como alfa interferón, mostazas de nitrógeno tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretionina, inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de la quinasa de tirosina tales como gefinitinib o imatinib, o agentes que tratan signos o síntomas inducidos por terapia tales que incluyen alopurinol, filgrastim, granisetron/ondansetron/palonosetron, dronabinol.

[0154] En cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran la terapia de un desorden inmunológico que requiere la inmunosupresión o que involucran la terapia de órganos o tejidos o células transplantados son realizaciones adicionales que comprenden administración de al menos un agente adicional, que incluye a manera de ejemplo solamente azatioprina, un corticosteroide, ciclopofosfamida, ciclosporina, dacluzimab, micofenolato mofetil, OKT3, rapamicina, tacrolimus, o timoglobulina.

[0155] En uno cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran la terapia de cistitis intersticial son realizaciones adicionales que comprenden la administración de al menos una gente adicional seleccionado de, por ejemplo, dimetilsulfóxido, omalizumab, y polisulfato de pentosán.

[0156] En cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran la terapia de desórdenes del hueso son realizaciones adicionales que comprenden la administración de al menos un agente

adicional tal como, a forma de ejemplo únicamente, minerales, vitaminas, bisfosfonatos, esteroides anabólicos, hormona de la paratiroides o análogos, o dronabinol como inhibidores de la catepsina.

[0157] En cualquiera de los aspectos antes mencionados que involucran la prevención o tratamiento de inflamación son realizaciones adicionales que comprenden: (a) monitorizar la inflamación en un mamífero; (b) medir la broncoconstricción en un mamífero; (c) medir los eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o linfocitos por reclutamiento en un mamífero; (d) monitorizar la secreción mucosa en un mamífero; (e) medir el edema de mucosas en un mamífero.

[0158] En cualquiera de los aspectos antes mencionados las enfermedades dependientes de PGD2 o mediadas por PGD2 incluyen, pero no se limitan a, asma, rinitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, artritis, alergia, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de distensión respiratoria en adultos, infarto del miocardio, aneurisma, apoplejía, cáncer y choque endotóxico.

[0159] Otros objetivos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones aquí descritos serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, a la vez que indican modalidades específicas se dan a manera de ilustración únicamente, puesto que diversos cambios y modificaciones dentro del espíritu y alcance de la presente divulgación serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0160] La prostaglandina D_2 (PGD_2) es un lípido ácido derivado del metabolismo del ácido araquidónico por ciclooxigenasas y PGD_2 sintasas. El PGD_2 se produce por las células mastocitos, macrófagos y linfocitos T_H2 en respuesta a un daño local en tejidos así como en respuesta a inflamación alérgica observada en enfermedades tales como asma, rinitis, y dermatitis atópica. Más específicamente, el PGD_2 exógeno aplicado a las vías respiratorias bronquiales elicita muchas respuestas que son características del asma agudo.

[0161] El PGD_2 es un producto principal de las células mastocitos que actúa a través de dos receptores, el prostanoide Tipo D (DP, también conocido como DP_1) y la molécula homóloga del receptor quimioatrayente y los receptores de células Th2 (CRTH2, también conocido como DP_2). El DP_2 media la quimiotaxis de eosinófilos, basófilos, y linfocitos Th2, y el receptor DP_1 juega un papel importante en el tráfico de los eosinófilos. Los antagonistas de DP_1 no inhiben la liberación de eosinófilos cuando es inducida por agonistas selectivos de DP_2. Sin embargo, los eosinófilos en los especímenes de medula ósea humana expresan los receptores DP_1 y DP_2 en niveles similares y la sangre periférica humana expresa tanto DP_1 como DP_2, pero el receptor DP_1 se expresa en niveles más bajos. De acuerdo con esto, la quimiotaxis de los eosinófilos de sangre periférica

humana es inhibida por los antagonistas DP_1 y DP_2. De acuerdo con lo anterior, los antagonistas DP_1, DP_2 y duales DP_1/DP_2 son útiles en el tratamiento de la inflamación alérgica.

[0162] La activación del DP_2 está asociada con la quimiotaxis y la activación de los linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos. En particular, el PGD_2 se enlaza al DP_2 y media mucho de sus efectos a través de una elevación dependiente de G_i de los niveles de calcio intracelular y la reducción del AMP cíclico. En los linfocitos T_H2, la producción de citoquina IL4, IL5 e IL13 también es estimulada por la activación de DP_2. Estas citoquinas han sido implicadas en numerosas acciones biológicas que incluyen, a manera de ejemplo solamente, la producción de inmunoglobulina E, la respuesta de las vías respiratorias, secreción mucosa, y reclutamiento de eosinófilos.

[0163] Los términos CRTH2 y DP_2, se refieren al mismo receptor y se utilizan de forma intercambiable aquí. De la misma forma, otro nombre común para el DP es DP_1, y los dos términos se utilizan de manera intercambiable aquí.

Actividad biológica ilustrativa

[0164] Las prostaglandinas (PGs) son lípidos ácidos mediadores fisiológicos producidos por la liberación de ácido araquidónico a partir de fosfolípidos de membrana celular y convertidos a prostaglandinas mediante la acción de la ciclooxigenasas COX_1 y COX_2 y de las sintasas PG. Las ciclooxigenasas convierten secuencialmente el ácido araquidónico en endoperóxido cíclico de prostaglandina G_2 (PGG_2) y subsecuentemente en prostaglandina H_2 (PGH_2). Dependiendo del tejido, la señal fisiológica y/o el tipo de sintasa, el PGH_2 puede ser convertido en numerosas prostaglandinas diferentes, tales como PGE_2, PGD_2, $PGF_2\alpha$, y PGI_2 así como en tromboxano A_2, otra molécula de señalización eicosanoide. Estos mediadores elicitan luego una amplia variedad de respuestas fisiológicas incluyendo la vasoconstricción o dilatación, agregación de plaquetas, transporte de calcio, sensibilización al dolor, liberación de hormonas, respuesta inflamatoria e inmune, y crecimiento celular.

[0165] La prostaglandina D_2 es un metabolito principal producido por el PGH_2 intermedio a través de la PGD_2 sintasa hematopoyética o PGD_2 sintasa PGD_2 lipocalina. En el cerebro y en el sistema nervioso central, el PGD_2 es producido y se cree que funciona en la percepción del dolor y en la regulación del sueño. En otros tejidos, el PGD_2 es producido primariamente en las células mastocitos activadas por inmunoglobulina E (IgE) y hasta un menor grado, en macrófagos, células dendríticas, linfocitos T auxiliares 2 (T_H2) y otros leucocitos. En la célula, el PGD_2 es rápidamente metabolizado y convertido en otros efectores corriente abajo que incluyen $\Delta^{12}PGJ_2$, $9\alpha 11\beta PGF_2$, 13,14-dihidro-15-ceto-PGD_2, y 15-desoxi-$\Delta^{12,14}PGD_2$.

[0166] El PGD_2 derivado de las células mastocitos es producido en concentraciones altas en respuesta al ataque de un alergeno. Los estudios en especies preclínicas han observado los siguientes aspectos cuando se aplica PGD_2 a preparaciones *in vivo*, o su sobre producción es diseñada por manipulación:

-Vasodilatación que lleva eritema (acaloramiento) y potenciación de edema (hinchazón).

-Reclutamiento de eosinófilos y linfocitos TH2.

-Modulación de producción de TH2-citoquina.

-Broncoconstricción.

[0167] La inyección de PGD_2 en la piel humana ha demostrado que produce un eritema de larga duración, para potenciar los efectos de otros mediadores o induración e infiltración de leucocitos en la piel humana y para potenciar la formación de edemas en piel de rata. Es lo más probable que estos efectos de PGD_2, como los de otras prostaglandinas vasodilatadoras se deban a un flujo sanguíneo incrementado hacia la lesión inflamada y son, por lo tanto, mediados lo más probablemente en forma predominante por el receptor DP_1. Aunque estas observaciones dejan claro que el DP_1 media los efectos vasculares del PGD_2, la capacidad del PGD_2 para promover los cambios celulares asociados con la inflamación no se debe a una acción sobre el DP_1.

[0168] Los principales receptores que se activan por parte del PGD_2 o sus metabolitos y media en sus efectos son DP_1, CRTH2 (o DP_2) y TP

[0169] El DP_1 (o DP) es un receptor de siete transmembrana acoplado con proteína G que, por activación con enlace a PGD_2, lleva a un incremento en los niveles de AMPc intracelular. El DP_1 se expresa en el cerebro, en el músculo liso bronquial, en los músculos vasculares y de las vías respiratorias, en células dendríticas, y plaquetas e incluye la broncodilatación, vasodilatación, inhibición de agregación de plaquetas y supresión de la producción de citoquina dependiente del PGD_2. El análisis genético de la función del DP_1 utilizando ratones knock-out ha demostrado que los ratones que carecen de DP no desarrollan respuestas somáticas en un modelo de asma inducida por albúmina. El análisis de los antagonistas de DP selectivos en modelos de rinitis en cobayas alérgicas demostró una inhibición dramática de las respuestas nasales tempranas, tal como se manifiesta mediante estornudo, exudación de plasma mucoso e infiltración de eosinófilos. El antagonismo del DP alivia la exudación de plasma inducida por el alergeno en las conjuntivas en un modelo de conjuntivitis alérgica de cobayas y la infiltración de eosinófilos inducidos por el antígeno en el pulmón de un modelo de asma de cobaya.

[0170] Una parte importante de la actividad proinflamatoria del PGD_2 es a través de la interacción con DP_2 (o CRTH2). El DP_2 es un receptor acoplado con proteína G y se expresa típicamente de forma elevada en linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos. La activación de DP_2 funciona para activar directamente y reclutar linfocitos T_H2 y eosinófilos. Los linfocitos T_H2 activados producen y secretan citoquinas inflamatorias que incluyen IL4, IL5, e IL13. A pesar del enlazamiento del PGD_2 con una afinidad similar al DP_1, el DP_2 no está relacionado estructuralmente con el DP_1 y se señaliza a través de un mecanismo diferente – los efectos de DP_2 se median a través de una elevación del dependiente del Gi en los niveles de calcio intracelular y una reducción en los niveles intracelulares de AMP cíclico. La activación por DP_2 es importante en el reclutamiento de

eosinófilos en respuesta al ataque alérgico en tejidos tales como la mucosa nasal, las vías respiratorias bronquiales y la piel. La activación bien de PGD_2 o agonistas selectivos de DP_2 exacerban y potencian las respuestas alérgicas en pulmones y piel. La activación de DP_2 parece tener un papel crucial en la mediación de las respuestas alérgicas, y así el uso de antagonistas de la activación de PGD_2 del receptor DP_2 son una modalidad atractiva para tratar el componente inflamatorio de enfermedades alérgicas tales como asma, rinitis, y dermatitis.

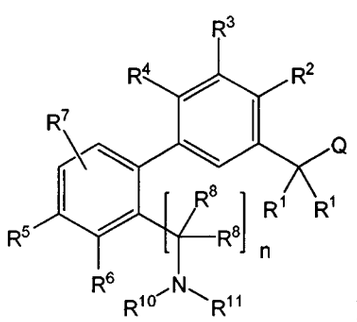
[0171] Los receptores de DP funcionan primariamente para antagonizar los efectos de receptor de DP1 tales como promover la broncoconstricción, vasoconstricción y agregación de plaquetas. Mientras que el principal ligando del receptor TP es el tromboxano A_2, también se enlaza y es activado por el derivado de PGD_2, 9α11βPGF_2. TP es un receptor prostanoide acoplado a Gq que se enlaza con el tromboxano con gran afinidad, promoviendo la agregación de plaquetas y la constricción de los músculos vasculares y los lisos de las vías respiratorias. El PGD_2 activa el receptor de TP en el músculo bronquial humano, probablemente a través de la formación del metabolito de la 11-cetoreductasa 9α11βPGF2. Los efectos broncoconstrictores del TP dominan los efectos broncodilatadores del DP_1 en las vías respiratorias.

[0172] El DP_1 y el DP_2 tienen papeles cruciales y complementarios en la respuesta fisiológica de los animales al PGD_2 y el bloqueo de uno o ambos de estos receptores puede resultar benéfico en el alivio de enfermedades alérgicas o condiciones disparadas por PGD_2, tales como, pero no limitándose a, rinitis alérgica, asma, dermatitis y conjuntivitis alérgica.

Compuestos

[0173] Los compuestos aquí descritos, incluyendo las sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas farmacéuticamente aceptables y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, antagonizan o modulan el DP_2 y se utilizan para tratar pacientes que sufren de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, incluyendo, pero no limitándose a, asma, rinitis, dermatitis y condiciones inflamatorias.

[0174] En un aspecto es un compuesto que tiene la estructura de Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables de los mismos:



Fórmula (I)

donde,

39

n es 1, 2, 3 o 4;

Q es $-C(=O)-Q^1$, $-SO_2NHC(=O)R^{12}$, $-CH_2OH$, o tetrazolilo;

Q^1 es –OH, $-OR^{13}$, $-NHSO_2R^{12}$, $-N(R^{13})_2$, -NH-OH, o –NH-CN;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo; o

ambos grupos R1 tomados juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C_3-C_6cicloalquilo;

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es independientemente H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-NHCH_2CO_2R^{13}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, $-SCH_2CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido monocíclico, o, con sustitución opcional, un grupo seleccionado de entre $-C_1$-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, $-C_1$-C_4alquilo-heterocicloalquilo, $-C_1$-C_4alquilo-arilo, y $-C_1$-C_4alquilo-heteroarilo; o

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es independientemente $-X^1$-L^1-Q^2, donde,

X^1 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-;

L^1 es un enlace o a C_1-C_4alquileno;

Q^2 es $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-C(=O)NHSO_2R^{12}$, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo;

cada R^8 es cada uno seleccionado independientemente de H, halógeno, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo; o

ambos grupos R^8 son tomados juntos junto con el átomo de carbono al cual están enlazados para formar un C_3-C_6cicloalquilo;

R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)_2N(R^{16})_2$ o $-S(=O)_2R^{15}$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un $-C_1$-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un $-C_1$-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un $-C_1$-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un $-C_1$-C_4alquilo-heteroarilo; o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es un C_1-C_6alquileno;

40

X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-;

Q^3 es , con sustitución opcional, un C_{1-6}alquilo, C_{1-6}fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-heteroarilo;

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo;

cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

dos Grupos R16 enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un heterocicloalquilo;

R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17};

R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo;

R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo,

41

con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-arilo, o con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; y

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-arilo, y con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

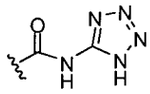
dos grupos R^{13} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un heterocicloalquilo.

[0175] Para cada una y todas las realizaciones, los sustituyentes pueden ser seleccionados de entre un subconjunto de alternativas en lista. Por ejemplo, en todas las realizaciones, n es 1 o 2. En otras realizaciones, n es 2, 3, o 4. En aún otras realizaciones, n es 3 o 4. En aún otras realizaciones, n es 1.

[0176] En todas las realizaciones, cuando n es 1; R^{14}, R^{15}, o R^{16} es una unidad estructural acíclica; y R^{11} es un -C_1-C_6alquilén-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}; entonces R^{17} no es un anillo cíclico.

[0177] En todas las realizaciones, cuando n es 1; y R^{14} es un anillo cíclico; entonces R^{17} no es un anillo cíclico.

[0178] En todas las realizaciones, Q es –C(=O)-Q^1, -SO_2NHC(=O)R^{12}, o tetrazolilo. En otras realizaciones, Q es –C(=O)-Q^1, o tetrazolilo. En otras realizaciones, Q se selecciona de –CO_2H, -CO_2Me, -CO_2Et, -C(=O)NH_2, -C(=O)NHOH, -C(=O)NH-CN, tetrazolilo, –C(=O)-$NHSO_2R^{12}$, o



. En algunas otras realizaciones, Q se selecciona de –CO_2H, -CO_2Me, -CO_2Et, -C(=O)NH_2, –C(=O)-$NHSO_2CH_3$, –C(=O)-$NHSO_2CH_2CH_3$. En otras realizaciones, Q es –C(=O)-Q^1. En aun algunas otras realizaciones, Q es –CO_2H.

[0179] En todas las realizaciones, Q^1 es –OH, -OR^{13}, -$NHSO_2R^{12}$, o -$N(R^{13})_2$. En algunas otras realizaciones, Q^1 es –OH, -OCH_3, -OCH_2CH_3, o -$NHSO_2CH_3$. En algunas otras realizaciones, Q^1 es –OH, -OCH_3, o -OCH_2CH_3.

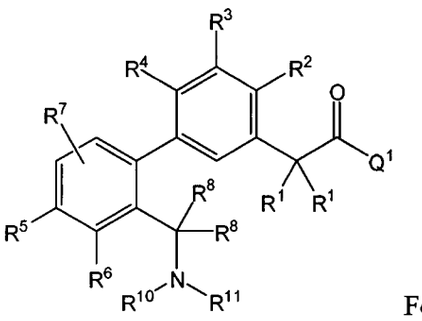
[0180] En realizaciones alternativas, cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo; o ambos grupos R1 tomados juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

42

[0181] En todas las realizaciones, cada R^8 es cada uno seleccionado independientemente de H, F, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo.

[0182] En un aspecto, cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, y C_1-C_4alquilo; y cada R^8 es cada uno seleccionado independientemente de H, F, y C_1-C_4alquilo. En algunas otras realizaciones, cada R^8 es cada uno seleccionado independientemente de H, F, y -CH_3. En un aspecto, cada R^8 es H.

[0183] En otro aspecto, Q es –C(=O)-Q^1 y n es 1 y el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura



Fórmula (I)

donde,

Q^1 es –OH, –OR^{13}, -$NHSO_2R^{12}$, -$N(R^{13})_2$, -NH-OH, o –NH-CN;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, halógeno, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo; o

ambos grupos R1 tomados juntos con el átomo de carbono al cual están enlazados forman un C_3-C_6cicloalquilo;

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es independientemente H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -$S(=O)_2R^{12}$, -$NHS(=O)_2R^{12}$, -C(=O)R^{12}, -OC(=O)R^{12}, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$CH(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -C(=O)$N(R^{13})_2$, -OC(=O)$N(R^{13})_2$, -NHC(=O)$NH(R^{13})$, -NHC(=O)R^{12}, -NHC(=O)OR^{12}, -$C(OH)(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido monocíclico, o, con sustitución opcional, un grupo seleccionado de entre -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-arilo, y -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, y R^7 es independientemente –X^1-L^1-Q^2, donde,

X^1 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-;

L^1 es un enlace o a C_1-C_4alquileno;

43

Q^2 es $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-C(=O)NHSO_2R^{12}$, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo;

cada R^8 es cada uno seleccionado independientemente de H, halógeno, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4haloalquilo; o

ambos grupos R^8 son tomados juntos junto con el átomo de carbono al cual están enlazados para formar un C_3-C_6cicloalquilo;

R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, $-S(=O)_2N(R^{16})_2$ o $-S(=O)_2R^{15}$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es un C_1-C_6alquileno;

X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-;

Q^3 es , con sustitución opcional, un C_{1-6}alquilo, C_{1-6}fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-heteroarilo;

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo;

cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución

44

opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

dos grupos R^{16} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un heterocicloalquilo;

R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17};

R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo;

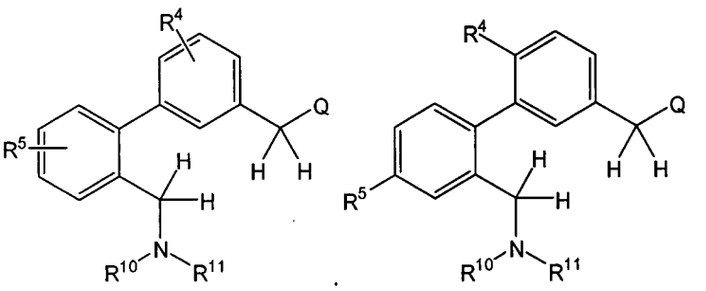
R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-arilo, o con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; y

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-arilo, y con sustitución o sin sustitución, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o

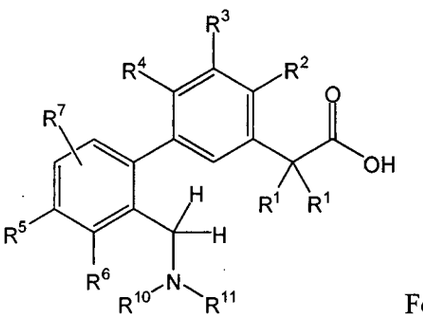
dos grupos R^{13} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un heterocicloalquilo.

[0184] En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:

45



[0185] En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II).

[0186] En otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, y C_1-C_4alquilo. En algunas otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, y $-CH_3$. En algunas otras realizaciones, cada R^1 se selecciona independientemente de H, y F. En aun algunas otras realizaciones, cada R^1 es H.

[0187] En un aspecto, cada uno de R^2, R^3, R^6, y R^7 es independientemente H, halógeno, -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-N(R^{13})_2$, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, o, con sustitución opcional, un heteroarilo monocíclico.

[0188] En un aspecto, R^4 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-NHCH_2CO_2R^{13}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, $-SCH_2CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo monocíclico opcionalmente sustituido; o R^4 es $-X^1$-L^1-Q^2, donde, X^1 es un enlace, o -O-; L^1 es un enlace o a C_1-C_4alquileno; Q^2 es $-CO_2R^{13}$, con sustitución opcional, un C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0189] En un aspecto, R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-NHCH_2CO_2R^{13}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, $-SCH_2CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un

heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido monocíclico, o, con sustitución opcional, un grupo seleccionado de entre -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-arilo, y -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o R^5 es independientemente $-X^1$-L^1-Q^2, donde, X^1 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-; L^1 es un enlace o a C_1-C_4alquileno; Q^2 es -CO_2R^{13}, -$C(=O)R^{12}$, -$C(=O)N(R^{13})_2$, -$C(=O)NHSO_2R^{12}$, con sustitución opcional, un C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo

[0190] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, o $-S(=O)_2R^{15}$; R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o dos grupos R^{16} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un heterocicloalquilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NR^{13}$-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0191] En otras realizaciones, R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{16})_2$, o $-S(=O)_2R^{15}$; R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución

47

opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0192] En algunas otras realizaciones, R^{10} es –C(=O)R^{14}, –C(=O)OR^{15}, –C(=O)N(R^{16})$_2$, o –S(=O)$_2$$R^{15}$; R^{14} es C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{15} es C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; cada R^{16} es independientemente , con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0193] En todas las realizaciones, R^{10} es –C(=O)R^{14}, donde, R^{14} es , con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-

$S(=O)$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$C(=O)$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$C(=O)O$-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NR^{13}$-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0194] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=O)R^{14}$; R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6heteroalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$S(=O)$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$C(=O)O$-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NR^{13}$-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0195] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo o -L^3-X^3-Q^3; L^3 es un C_1-C_4alquileno; X^3 es un enlace, -O-, -S-, $-S(=O)$-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-; Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, un fenilo). En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo o -L^3-X^3-Q^3. En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo o -L^3-X^3-Q^3. En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_4alquilo. En todas las realizaciones, R^{14} es C_3-C_6cicloalquilo. En todas las realizaciones, R^{14} es o -L^3-X^3-Q^3.

[0196] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=O)OR^{15}$, o $-C(=O)N(R^{16})_2$; R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-$C(=O)O$-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NR^{13}$-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución

49

opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo;

[0197] En un aspecto, R^{10} es $-C(=O)OR^{15}$; R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo

[0198] En aun otro aspecto, R^{10} es $-C(=O)OR^{15}$; R^{15} es C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un bencilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo

[0199] En un aspecto, R^{15} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2-C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2-(con sustitución opcional, un fenilo), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución opcional, un fenilo).

[0200] En todas las realizaciones, R^{10} es $-C(=O)N(R^{16})_2$. En todas las realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo). En otras realizaciones, cada R^{16} es

independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico). En otras realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico). En otras realizaciones, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico). En aún otras realizaciones, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo). En aún otras realizaciones, un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

[0201] En un aspecto, R^{11} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4haloalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo.

[0202] En todas las realizaciones, cada uno de R^2, R^3, R^6 y R^7 es independientemente H, halógeno, -CN, -OH, -OR^{13}, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, o C_1-C_6heteroalquilo.

[0203] En algunas otras realizaciones, R^5 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -$S(=O)R^{12}$, -$S(=O)_2R^{12}$, -$NHS(=O)_2R^{12}$, -$C(=O)R^{12}$, -$OC(=O)R^{12}$, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -$C(=O)N(R^{13})_2$, -$OC(=O)N(R^{13})_2$, -$NHC(=O)R^{12}$, -$NHC(=O)N(R^{13})_2$, -C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido monocíclico, o, con sustitución opcional, un grupo seleccionado de entre –C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, –C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, –C_1-C_4alquilo-arilo, y –C_1-C_4alquilo-heteroarilo

[0204] En algunas otras realizaciones, cada uno de R^2, R^3, R^6 y R^7 es independientemente H, halógeno, -OH, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6alcoxi, o C_1-C_6fluoroalquilo.

[0205] En algunos aspectos, R^5 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -OH -CH_3, -CH_2CH_3, i-propilo, -tBu, -CF_3, -CH_2CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -$S(=O)_2CH_3$, -$S(=O)_2$(con sustitución opcional, fenilo), -$NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), -$NHS(=O)_2$(con sustitución opcional, fenilo), -$NHS(=O)_2$(con sustitución opcional, heteroarilo), -C(=O)-(con sustitución opcional, fenilo), -$C(=O)CH_3$, -CO_2H, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$, -NH_2, -$C(=O)NH_2$, -$C(=O)NH(CH_3)$, -$C(=O)NH(CH_2CH_3)$, -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -$C(=O)NH(CH_2CF_3)$, -$C(=O)NH(CH_2CH_2OCH_3)$, -

C(=O)NH(con sustitución opcional, fenilo), -C(=O)NH(con sustitución opcional, heteroarilo monocíclico), -C(=O)NH(con sustitución opcional, heterocicloalquilo), -NHC(=O)(C_1-C_6alquilo), -NHC(=O)(con sustitución opcional, fenilo), -NHC(=O)(heteroarilo opcionalmente sustituido), -$NHC(=O)NH_2$, -NHC(=O)NH(con sustitución opcional, fenilo), o, con sustitución opcional, un grupo seleccionado de bencilo, ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, fenilo, piridinilo, pirazinilo, imidazolilo, pirazolilo, 1-metilpirazol-4-ilo, isoxazolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolil e isoxazolilo.

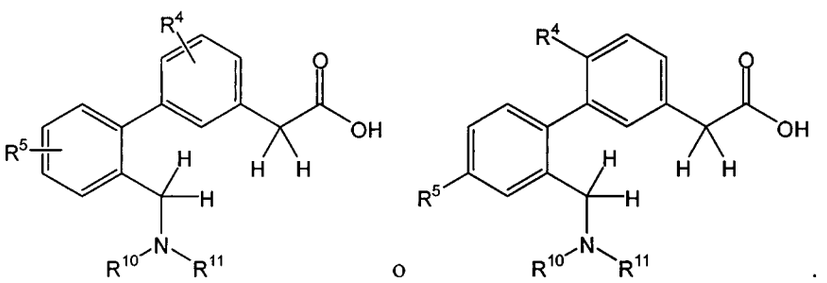
[0206] En todas las realizaciones, R^5 es H, F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-C(=O)NH(CH_2CH_3)$, $-NHC(=O)(CH_2CH_3)$, $-SO_2CH_3$, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 5-amino-pirazin-2-ilo, pirazol-1-ilo, 1H-pirazol-4-ilo, 1-metil-1H-pirazol-4-ilo, 3-metil-3H-imidazol-4-ilo, oxazolilo, o 2-metil-3H-imidazol-4-ilo.

[0207] En otras realizaciones, R^4 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, $-OR^{13}$, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo; o R^4 es $-X^1$-L^1-Q^2, donde, X^2 es -O-; L^1 es un C_1-C_4alquileno; Q^2 es $-CO_2R^{13}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, con sustitución opcional C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

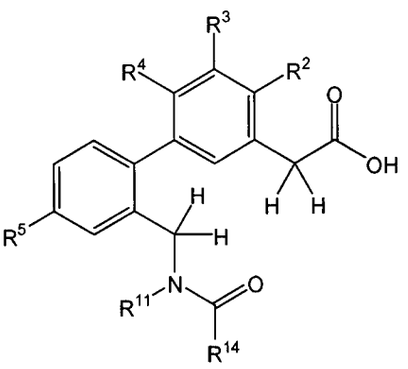
[0208] En otros aspectos, R^4 es H, F, Cl, Br, -CN, -OH, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, -O-C_1-C_4alquilén-CO_2R^{13}, -O-C_1-C_4alquilén-$C(=O)N(R^{13})_2$, -O-C_1-C_4alquilén-(con sustitución opcional C_3-C_6cicloalquilo), -O-C_1-C_4alquilén-(con sustitución opcional, un arilo), o -O-C_1-C_4alquilén-(con sustitución opcional, un heteroarilo).

[0209] En otras realizaciones, R^4 es H, F, Cl, $-CH_3$, $-CF_3$, -OH, $-OCH_3$, $-OCH_2$-ciclopropilo, $-OCH_2CO_2H$, o -OBn.

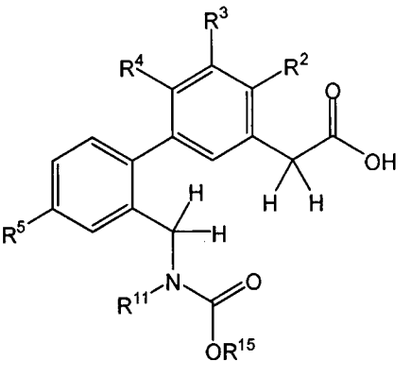
[0210] En una realización, el compuesto de la Fórmula (I) tiene una de las siguientes estructuras:



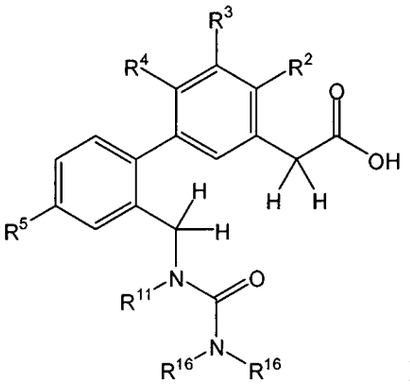
[0211] En todas las realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I) y Fórmula (II) tienen una estructura de la Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V) o Fórmula (VI):



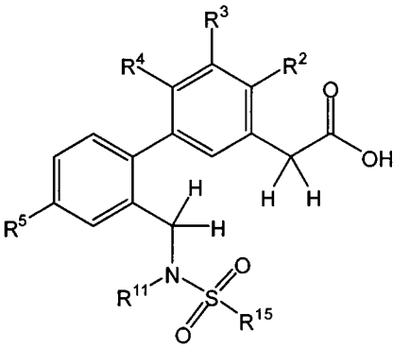
Fórmula (III),



Fórmula (IV),

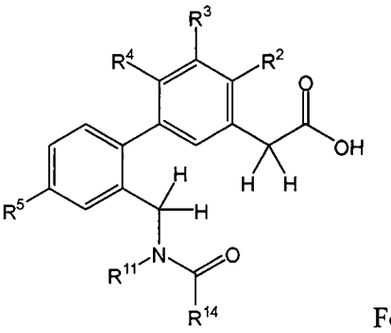


Fórmula (V),



Fórmula (VI).

[0212] En todas las realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III).

[0213] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o R^{14} es -L^3-X^3-Q^3; L^3 es un C_1-C_6alquileno; X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o –NR^{13}-; Q^3 es , con sustitución opcional, un C_{1-6}alquilo, C_{1-6}fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un

C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-heteroarilo.

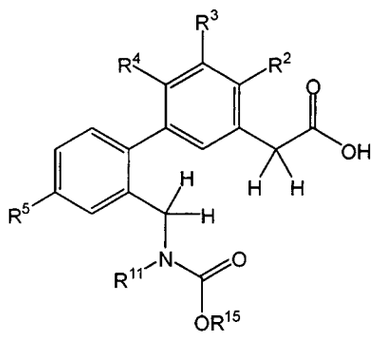
[0214] En todas las realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_1-C_6heteroalquilo; o R^{14} es $-L^3$-X^3-Q^3; L^3 es un C_1-C_6alquileno; X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-; Q^3 es , con sustitución opcional, un C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un C_{1-4}alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un C_1-C_4alquilo-heteroarilo

[0215] En otras realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo

[0216] En aún otras realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo

[0217] En aún otras realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_1-C_6heteroalquilo. En otras realizaciones, R^{14} es C_1-C_6alquilo.

[0218] En todas las realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV).

[0219] En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo

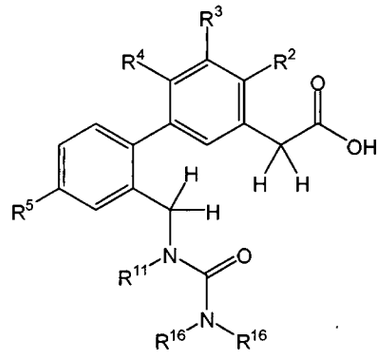
[0220] En otras realizaciones, R^{15} es C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con

sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo

[0221] En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo

[0222] En todas las realizaciones, R^{15} es , con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo, o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo En todas las realizaciones, R^{15} es , con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-fenilo.

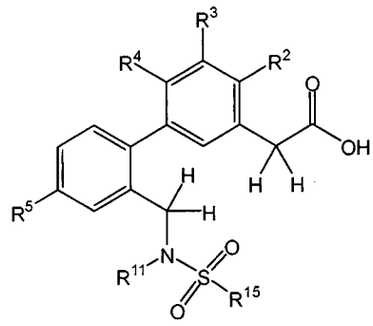
[0223] En todas las realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V).

[0224] En todas las realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo; o dos grupos R^{16} se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo. En algunas otras realizaciones, cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo En algunas otras realizaciones, un R^{16} es H o C_1-C_6alkil y el otro R^{16} es , con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-fenilo.

[0225] En todas las realizaciones, los compuestos descritos tienen una estructura de la Fórmula (VI):



Fórmula (VI).

[0226] En todas las realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-cicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-arilo o, con sustitución opcional, un -C_1-C_4alquilo-heteroarilo. En otras realizaciones, R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0227] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_2-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}.

[0228] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6heteroalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_2-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}.

[0229] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, -C_2-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_2-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_1-C_6haloalquilo. En todas las realizaciones, R^{17} es H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, con sustitución opcional, un cicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un bencilo.

[0230] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un

heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-(con sustitución opcional, arilo), -C_1-C_6alquilén-O-C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilén-OH, -C_1-C_6alquilén-NH_2, -C_1-C_6alquilén-NH(C_1-C_6alquilo), -C_1-C_6alquilén-N(C_1-C_6alkil)$_2$, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2.

[0231] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, -C_1-C_6alquilén-(con sustitución opcional, arilo), -C_1-C_6alquilén-O-C_1-C_6alquilo, -C_1-C_6alquilén-OH, -C_1-C_6alquilén-NH_2, -C_1-C_6alquilén-NH(C_1-C_6alquilo), -C_1-C_6alquilén-N(C_1-C_6alkil)$_2$, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2.

[0232] En todas las realizaciones, R^{11} es (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0233] En todas las realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-C_1-C_6alquilo, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2, (con sustitución opcional, un cicloalquilo monocíclico o bicíclico), (con sustitución opcional, un heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico), con sustitución opcional, un arilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo.

[0234] En algunas otras realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-C_1-C_6alquilo, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2. En aun algunas otras realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_1-C_6haloalquilo. En aun algunas otras realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo o C_1-C_6haloalquilo. En aun algunas otras realizaciones, R^{11} es C_1-C_6alquilo. En un aspecto, R^{11} es C_1-C_6alquilo o C_3-C_6cicloalquilo.

[0235] En aun otros casos, R^{11} es C_7-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo, -C_1-C_6alquilén-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-O-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-S(=O)$_2$-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-R^{17}-, -C_1-C_6alquilén-OC(=O)-R^{17}, -C_1-C_6alquilén-NR^{13}C(=O)-R^{17} o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NR^{13}-R^{17}; R^{17} es con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución bencilo, o con sustitución o sin sustitución heteroarilo. En algunos otros casos, R^{11} es C_7-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo, o -C_1-C_6alquilén-R^{17}; R^{17} es con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución bencilo, o con sustitución o sin sustitución heteroarilo.

[0236] En algunos otros casos, R^{11} es C_7-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución

heteroarilo, o -C_1-C_6alquilén-R^{17}; R^{17} es con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución bencilo, o con sustitución o sin sustitución heteroarilo.

[0237] En todas las realizaciones, R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclicos. En otra realización, R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclicos. En todas las realizaciones, R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o con sustitución o sin sustitución, un fenilo. En todas las realizaciones, R^{12} es C_1-C_6alquilo. En un aspecto, R^{12} es C_1-C_4alquilo o C_1-C_4fluoroalquilo. En un aspecto, R^{12} es C_1-C_4alquilo.

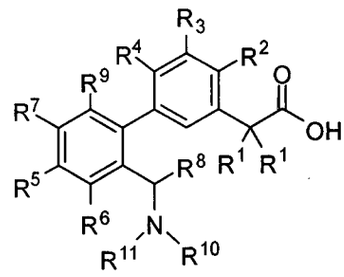
[0238] En todas las realizaciones, cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclicos. En todas las realizaciones, cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclicos. En todas las realizaciones, cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo. En todas las realizaciones, cada R^{13} se selecciona independientemente de H y C_1-C_6alquilo. En un aspecto, cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_4alquilo, y C_1-C_4fluoroalquilo. En un aspecto, cada R^{13} se selecciona independientemente de H y C_1-C_4alquilo.

[0239] En un aspecto, R^1 es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^2 es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^3 es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^4 es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^5 es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^6 es como se define en la Tabla 1. En un aspecto, R^7 es como se define en la Tabla 1. En un aspecto, R^8 es como se define en la Tabla 1. En un aspecto, R^9 es como se define en la Tabla 1. En un aspecto, R^{10} es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2. En un aspecto, R^{11} es como se define en la Tabla 1 y Tabla 2.

[0240] Se contempla aquí cualquier combinación de los grupos descritos más arriba para las diversas variables. A lo largo de la especificación, los grupos y sustituyentes de los mismos son escogidos por un experto en la técnica para proveer unidades estructurales y compuestos estables.

[0241] En un aspecto, los compuestos aquí descritos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos descritos en Tabla 1 y Tabla 2:

Tabla 1:



	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-1	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-2	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-3	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2-C(CH_3)_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-4	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CF_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-5	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-OH$	$-C(=O)-CH_3$
1-6	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-OCH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-7	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-N(CH_3)_2$	$-C(=O)-CH_3$
1-8	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2-CO_2H$	$-C(=O)-CH_3$
1-9	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2-C(=O)-NH_2$	$-C(=O)-CH_3$
1-10	H,H	H	H	F	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-11	H,H	H	H	F	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CF_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-12	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-propil	$-C(=O)-CH_3$
1-13	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	(S)-Indan-1-il	$-C(=O)-CH_3$
1-14	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	(R)-Indan-1-il	$-C(=O)-CH_3$
1-15	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	(1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-il	$-C(=O)-CH_3$
1-16	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	(1R,2S)-2-Metoxi-indan-1-il	$-C(=O)-CH_3$
1-17	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Indan-2-il	$-C(=O)-CH_3$
1-18	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ph	$-C(=O)-CH_3$
1-19	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2Ph$	$-C(=O)-CH_3$
1-20	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-Ph$	$-C(=O)-CH_3$
1-[21]	H, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-22	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	CH_3	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-23	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_3$
1-24	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2Ph$	$-C(=O)-OCH_3$
1-25	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-Ph$	$-C(=O)-OCH_3$

	R^1, R^1'	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-26	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Indan-2-il	-C(=O)-OCH_3
1-27	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_3	-C(=O)-OCH_2Ph
1-28	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2Ph
1-29	H,H	H	H	F	CF_3	H	H	H	H	-CH_3	-C(=O)-OCH_2Ph
1-30	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-butil	-C(=O)-CH_3
1-31	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-pentil	-C(=O)-CH_3
1-32	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-CF_3
1-33	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-ciclopropil
1-34	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-butil	-C(=O)-OCH_2Ph
1-35	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-pentil	-C(=O)-OCH_2Ph
1-36	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Ciclo-propil	-C(=O)-OCH_2Ph
1-37	H,H	H	H	OCH_3	CO_2H	H	H	H	H	-CH_2CF_3	-C(=O)-CH_3
1-38	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(3,5-dicloro-fenil)
1-39	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(2-clorofenil)
1-40	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(3,5-difluoro-fenil)
1-41	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(4-fluoro-fenil)
1-42	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(4-cloro-fenil)
1-43	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-OCH_2-(3-clorofenil)
1-44	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-O-$CH(CH_3)$-(4-clorofenil)
1-45	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-$CH(CH_3)$-(OPh)
1-46	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-CH_2OCH_3
1-47	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-NH-(2-bromofenil)
1-48	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CH_3	-C(=O)-CH_2OPh
1-49	H,H	H	H	F	CF_3	H	H	H	H	-CH_2CF_3	-C(=O)-OCH_2Ph

	R^1, $R^{1'}$	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-50	H,H	H	H	OCH_3	Br	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-51	H,H	H	H	OCH_3	NH-C(=O)-CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-52	H,H	H	H	OCH_3	Pirazol-1-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-53	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	o-Tolil	$-C(=O)-CH_3$
1-54	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	Tiazol-2-il	$-C(=O)-CH_3$
1-55	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	2-Metil-pirimidin-4-il	$-C(=O)-CH_3$
1-56	H,H	H	H	CH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-57	H,H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-58	H,H	H	H	F	CF_3	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-59	H,H	H	H	CH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-60	H,H	H	H	Ciclo-propil	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-61	H,H	H	H	CF_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-62	H,H	CH_3	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-63	H,H	H	H	OCH_3	Br	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-64	H,H	H	H	OCH_3	NH-C(=O)-CH_3	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-65	H,H	H	H	OCH_3	NH-C(=O)-OCH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-66	H,H	H	H	OCH_3	NH-SO_2CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-67	H,H	H	H	OCH_3	SO_2CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-68	H,H	H	H	OCH_3	Pirrolidin-1-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-69	H,H	H	H	OCH_3	Pirazol-1-il	H	H	H	H	$-CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-70	H,H	H	H	OCH_3	Ciclo-propil	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-71	H,H	H	H	OCH_3	Fenil	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-72	H,H	H	H	OCH_3	Oxazol-2-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-73	H,H	H	H	OCH_3	1*H*-Pirazol-4-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-74	H,H	H	H	OCH_3	Piridin-2-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-75	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-O-(ciclopropil)
1-76	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_3$
1-77	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_3$	-C(=O)-ciclopropil
1-78	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopentil
1-79	H,H	H	H	Cl	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-80	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-Ph
1-81	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-piridin-2-il
1-82	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(pirazin-2-il)
1-83	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(1-metil-1*H*-pirazol-3-il)
1-84	H,H	H	H	OCH_3	H	H	Br	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-85	H,H	H	H	OCH_3	H	H	$-NH-C(=O)-CH_3$	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-86	H,H	H	H	OCH_3	H	H	$-NH-C(=O)-OCH_3$	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-87	H,H	H	H	OCH_3	H	H	$-NH-SO_2CH_3$	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-88	H,H	H	H	OCH_3	H	H	Pirrolidin-1-il	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-89	H,H	H	H	OCH_3	H	H	Pirazol-1-il	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-90	H,H	H	H	OCH_3	H	$-SO_2-CH_3$	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-91	F,F	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-92	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2OCH_2Ph$
1-93	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2O-$(4-clorofenil)
1-94	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-N(CH_2CH_3)-(CH_2Ph)$
1-96	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-97	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(pirrolidin-1-il)
1-98	H, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-99	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-NH-CN
1-100	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-SO_2-$(4-clorofenil)
1-101	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_2-Ph$	$-SO_2-CH_3$
1-104	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	(1S,2R)-$CH(CH_3)-CH(Ph)(OH)$	$-C(=O)-CH_3$
1-107	H,H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-108	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-109	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
											OCH_2Ph
1-110	H,H	H	H	Cl	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-111	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2Ph$
1-112	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2$-(ciclohexil)
1-113	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2$-$C(CH_3)_3$
1-114	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2$-(4-metoxifenil)
1-115	CH_3, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_3
1-116	CH_3, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-117	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2SPh
1-118	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$C(CH_3)_2$-O-(4-cloro-fenil)
1-119	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-SO-Ph
1-120	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-SO_2-Ph
1-1[21]	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-NHPh
1-122	H,H	H	H	H	H	H	H	H	OCH_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-123	H,H	H	H	H	H	H	H	H	OCH_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2-(3,5-difluoro-fenil)
1-124	H,H	CF_3	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-125	H,H	Cl	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-126	H,H	H	F	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-127	H,H	F	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-128	H,H	H	H	$-OCH_2$-Ph	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-129	H,H	H	H	$-OCH_2$-CH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-130	H,H	H	H	$-OCH_2$-(ciclo-propil)	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-131	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(1-(2,4-dicloro-fenil)-ciclopROP-1-il)

	R^1, $R^{1'}$	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-132	F,F	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-135	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-136	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-137	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-138	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-139	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(piridin-2-il)
1-140	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(4-clorofenil)
1-143	H,H	H	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-144	H,H	H	H	Ph	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-145	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	C(=N-CN)-$NHCH_2CH_2CH_3$
1-146	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2$-(ciclopropil)
1-147	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=N-CN)-$NHCH_2$-(piridin-2-il)
1-148	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-(pirazol-1-il)
1-149	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-(2-metil-imidazol-1-il)
1-150	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-([1,2,4]triazol-1-il)
1-151	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2-(pirrolidin-1-il)
1-152	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(3,4-diclorofenil)
1-153	H,H	H	H	OCH_3	NH-(C=O)-CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-154	H,H	H	H	OCH_3	NH-C(=O)-(4-cloro-fenil)	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-155	H,H	H	H	OCH_3	NH-SO_2-CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-156	H,H	H	H	OCH_3	NH-SO_2-(4-cloro-fenil)	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-157	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
											$NHCH_2Ph$
1-158	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-159	H,H	H	F	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-163	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_3$
1-164	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_3$
1-165	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(3,5-dicloro-fenil)
1-168	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2-(4-fluorofenil)
1-169	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2-(4-fluorofenil)
1-170	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-171	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-172	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-173	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-174	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CF_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2-(4-clorofenil)
1-175	H,H	H	H	OCH_3	H	H	CH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2-(4-clorofenil)
1-176	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(4-fluorofenil)
1-177	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(3-clorofenil)
1-178	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(3,5-difluoro-fenil)
1-179	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	(R)-C(=O)-NH-$CH(CH_3)$(4-clorofenil)
1-180	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	(S)-C(=O)-NH-$CH(CH_3)$(4-clorofenil)
1-181	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2CH_3$
1-182	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-NH-(ciclopropil)
1-183	H,H	H	H	OCH_3	F	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-OCH_2Ph
1-184	H,H	H	H	OCH_3	F	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-185	H,H	H	H	OCH_3	F	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(4-clorofenil)
1-186	H,H	H	H	OCH_3	F	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-187	H,H	H	H	OCH_3	F	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-188	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-clorofenil)
1-189	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-clorofenil)
1-190	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-fluorofenil)
1-191	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-fluorofenil)
1-192	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(4-clorofenil)
1-193	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(4-clorofenil)
1-194	H,H	H	H	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-fluorofenil)
1-195	H,H	H	H	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2$-(4-clorofenil)
1-196	H,H	H	H	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-197	H,H	H	H	OCH_3	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-198	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(piridin-3-il)
1-199	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(piridin-4-il)
1-200	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(6-cloro-piridin-3-il)
1-201	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_3$
1-202	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(-O)NHCH_3$
1-203	H,H	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-Ph
1-204	H,H	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-Ph
1-206	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclobutil)
1-207	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
											CH_2Ph
1-208	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2CH_2Ph$
1-209	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(1-hidroxi-ciclorop-1-il)
1-210	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NH_2$
1-211	H, CH_3	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-212	H, CH_3	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-213	H, CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$
1-214	H, CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-215	H,H	H	H	OCH_3	SO_2-CH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-216	H,H	H	H	OCH_3	$C(CH_3)_2-(OH)$	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-217	H, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-218	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-219	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-220	H,H	H	H	OH	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-221	H,H	H	Cl	H	H	H	OCH_3	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2O-(4-clorofenil)$
1-222	H, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-223	H, CH_3	H	Cl	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-224	H,(R) $-CH_3$	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-225	H,(S) $-CH_3$	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-226	H,H	H	H	OCH_3	COOH	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$
1-227	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopropil
1-228	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$
1-229	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2O-(4-cloro-fenil)$
1-230	H,H	H	H	OCH_3	Quinolin-7-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-231	H,H	H	H	OCH_3	Quinolin-7-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$

	R^1, $R^{1'}$	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-232	H,H	H	H	OCH_3	Quinolin-7-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2O-(4-clorofenil)
1-233	H,H	H	H	OCH_3	1-Metil-1*H*-pirazol-4-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-234	H,H	H	H	OCH_3	1-Metil-1*H*-pirazol-4-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-236	CH_3, CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-237	H, (R)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-238	H,(S)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	C(=O)-(ciclopropil)
1-239	H,(R)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-240	H,(S)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2Ph$
1-241	H, H	H	H	OCH_3	SCH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-242	H, H	H	Cl	H	SCH_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-243	H, CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-NH-(ciclopropil)
1-244	H,H	H	H	H	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-245	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$C(CH_3)_3$
1-246	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$CH(CH_3)_2$
1-247	H,H	H	H	OCH_3	Br	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-249	H,H	H	H	OCH_3	5-Fluoro-piridin-2-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-250	H,H	H	H	OCH_3	5-Metoxi-pirimidin-2-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-(ciclopropil)
1-252	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(4-hidroxifenil)
1-253	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-$NHCH_2$-(2-hidroxi-fenil)
1-254	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-Ph
1-255	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-CH_2Ph

	R^1, R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	R^7	R^8	R^9	R^{11}	R^{10}
1-256	H,H	H	H	OCH_3	6-Etoxi-piridin-3-il	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_2CH_2Ph$
1-257	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	H	H	H	H	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2$-(3-hidroxifenil)

[0242] Lo compuestos en la Tabla 1 se denominan:
ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético (Compuesto 1-1); ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2); ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-3); ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-4); ácido (2'-{[Acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-5); ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-6); ácido (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-7); ácido {2'-[(Acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-8); ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9); ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-10); ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-11); ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-12); ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13); ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14); ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-15); ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-16); ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17); ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18); ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19); ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-20); ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto $1-^{21}$); ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22); ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23); ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24);

ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25); ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-29); ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-30); ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31); ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-32); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-33); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-35); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36); ácido 2-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37); ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-38); ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-39); ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-40); ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-41); ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-42); ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-43); ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-44); ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-45); ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-46); ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-47); ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-48); ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-49); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-50); {4'-Acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-51); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-52); {2'-[(Acetil-*o*-tolil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-

trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-53); {2'-[(Acetil-tiazol-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-54); (2'-{[Acetil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-55); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-56); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-57); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-58); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-59); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-60); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-61); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-62); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-63); {4'-Acetilamino-2'-[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-64); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-65); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-66); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-67); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-68); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-69); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-ciclopropil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-70); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-[1,1';4',1"]terfenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-71); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-oxazol-2-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-72); [2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-73); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-piridin-2-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-74); {2'-[(Ciclopropoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-75); [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-76); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-77); {2'-[(Ciclopentanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-78); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-79); ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-80); (2'-{[Etil-(piridin-2-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-81); (2'-{[Etil-(pirazine-2-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-82); (2'-{[Etil-(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-83); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-84);

71

{5'-Acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-85); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-86); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-87); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-88); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-89); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-3'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-90); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-91); ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético (Compuesto 1-92); ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-93); [2'-(3-Bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-94); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-96); ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-97); ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-98); [2'-(3-Ciano-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-99); ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-100); ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-101); ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-104); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-107); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-108); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-109); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-110); ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111); [2'-(*N'*-Ciano-*N''*-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-112); {2'-[*N'*-Ciano-*N''*-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-113); {2'-[*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-114); ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115); ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116); ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117); ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-118);

72

ácido (2'-{[(2-Bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119); ácido (2'-{[(2-Bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120); ácido [2'-(1-Etil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-121); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-122); (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-123); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-124); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-125); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-126); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-127); ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-128); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130); ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-131); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-132); {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-135); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-136); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-137); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-138); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139); ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-140); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143); ácido {2''-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4''-trifluorometil-[1,1';2',1'']terfenil-4'-il}-acético (Compuesto 1-144); [2'-(*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-145); [2'-(*N'*-Ciano-*N''*-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-146); [2'-(*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-147); ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-148); ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-149); ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150); ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-

trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151); ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-152); {4'-Acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-153); [ácido 2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155); [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-156); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-157); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-158); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-159); {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-163); {5-Cloro-2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-164); ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-168); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-169); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-170); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-171); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-172); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-173); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-174); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-175); ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176); ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177); ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178); ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179); ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180); ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-181); ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-183); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-184); {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-185); {2'-

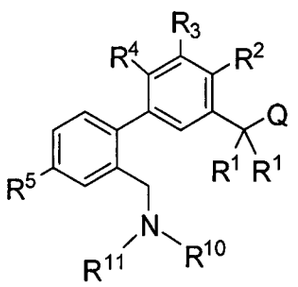
[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-186); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-187); (5-Cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-188); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-189); (5-Cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-190); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-191); {5-Cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-192); {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-193); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-194); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-195); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-196); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-197); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199); ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-200); [5-Cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-201); ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202); {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-203); {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-204); ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-206); ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-207); ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208); ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209); ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-^{21}0); 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{21}1); 2-{5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{21}2); 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{21}3); 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{21}4); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-^{21}5); [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido

acético (Compuesto 1-216); ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-217); {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-218); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-219); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220); [5-Cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-221); ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-222); 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido propiónico (Compuesto 1-223); (R)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-224); (S)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-225); ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-227); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-228); [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-229); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-230); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-231); [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-232); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-233); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-234); 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-ácido propiónico (Compuesto 1-236); (R)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-237); (S)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-238); ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-239); ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-240); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-241); ácido {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-242); ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-243); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-244); ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245); ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

76

(Compuesto 1-246); ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-247); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-249); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-250); ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-252); ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-253); [2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-254); {4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-255); ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256); ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-257).

Tabla 2:



Comp #	R^1 , R^1	R^2	R^3	R^4	R^5	R^{11}	R^{10}	Q
2-1	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$	$-C(=O)-NH-SO_2CH_3$
2-2	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-CH_3$	$-C(CH_3)_2(OH)$
2-3	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopropil	-CN
2-4	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$	-CN
2-5	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$	Tetrazol-1-il
2-6	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-OCH_2Ph$	$-C(=O)-NH_2$
2-7	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopropil	Tetrazol-1-il
2-8	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopropil	$-C(=O)-NH_2$
2-9	H,H	H	H	OH	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$	$-C(=O)-OCH_2CH_3$
2-10	H, (R)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$	(R)-C(=O)-NH-$CH(CH_3)(CH_2Ph)$
2-11	H, (S)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	$-CH_2CH_3$	$-C(=O)-NHCH_2Ph$	(R)-C(=O)-NH-$CH(CH_3)(CH_2Ph)$
2-12	H, (R)-CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	$-CH_2CH_3$	-C(=O)-ciclopropil	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-13	H, (S)-CH_3	H	H	OCH_3	CF_3	CH_2CH_3	-C(=O)-ciclopropil	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-14	H,H	H	H	OCH_3	CO_2H	CH_2CH_3	$-C(=O)-OCH_2Ph$	$-C(=O)-OCH_2CH_3$
2-15	H, (R)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3	-C(=O)-ciclopropil	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-16	H,(S)-CH_3	H	CF_3	H	CF_3	CH_2CH_3	-C(=O)-ciclopropil	-C(=O)-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)
2-17	H,H	H	H	OCH_3	CF_3	CH_2CH_3	$-C(=O)-NHCH_2Ph$	-C(=O)-O-((2S,3S,4S,5R,6S)-

								3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico)

[0243] Los compuestos en la Tabla 2 se denominan: *N*-Etil-*N*-[5'-(2-metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-1); *N*-Etil-*N*-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2); Ciclopropano ácido carboxílico (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-3); (5'-Cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-4); Etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-ácido carbámico bencil éster (Compuesto 2-5); (5'-Carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-6); Ciclopropano ácido carboxílico etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida (Compuesto 2-7); Ciclopropano ácido carboxílico (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-8); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (Compuesto 2-9); (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-10); (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-12); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-13); ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 2-14); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-15); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-16); y (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico (Compuesto 2-17).

Síntesis de los compuestos

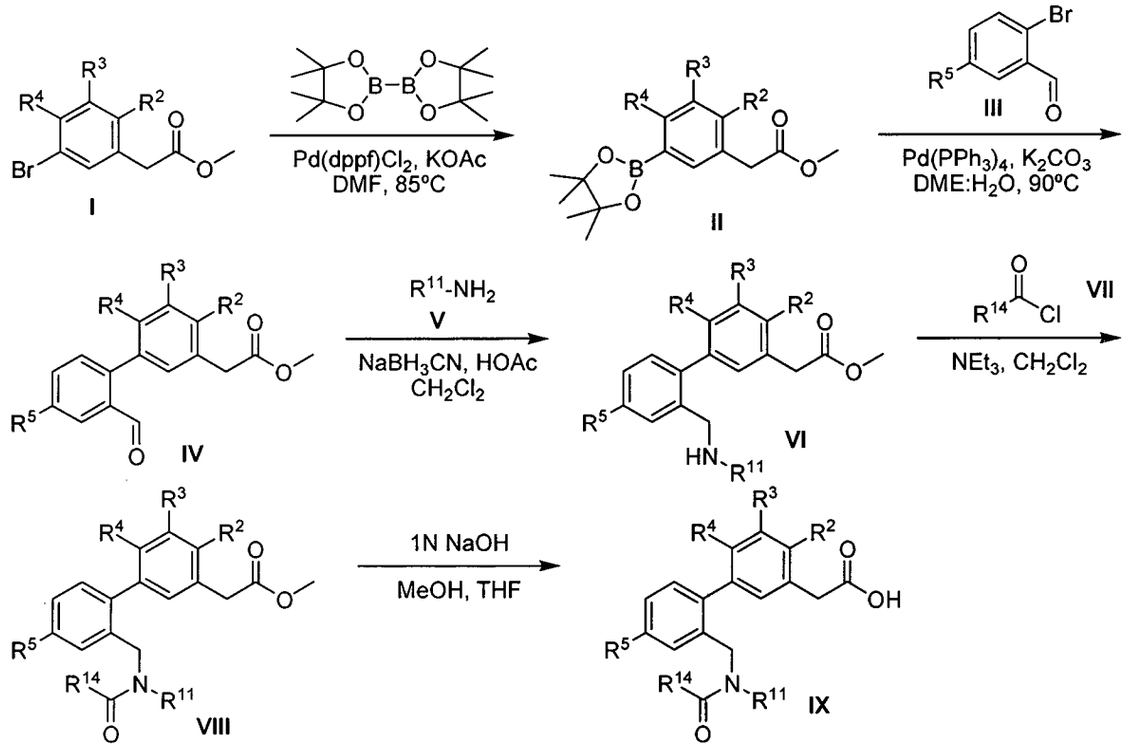
[0244] Los compuestos aquí descritos en la sección anterior se sintetizan utilizando técnicas de de síntesis estándar o utilizando métodos conocidos en la técnica en combinación con métodos aquí descritos. Además, los solventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados aquí pueden variar.

[0245] El material de partida utilizado para la síntesis los dos compuestos descritos en la sección previa son bien sintetizados u obtenidos a partir de fuentes comerciales, tales como, pero no

limitada a, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los compuestos aquí descritos y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes son sintetizados utilizando técnicas y materiales conocidos, incluyendo los encontrados en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th ,Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para preparación de compuestos pueden modificarse mediante el uso de reactivos y condiciones apropiados para la introducción de las diversas unidades estructurales encontradas en las formulas y provistas aquí.

[0246] En ciertas realizaciones, los compuestos descritos aquí se preparan de acuerdo con el esquema 1.

Esquema 1:



[0247] En un aspecto, los ésteres o ácidos fenilacéticos de las estructura **I** que tienen un grupo haluro se hacen reaccionar con un agente borilante utilizando condiciones de reacción mediadas por metales de transición para formar compuestos de boronato de la estructura **II.** Los compuestos de boronato de la estructura **II** se hacen reaccionar con 2-halobenzaldehídos de estructura **III** bajo condiciones de acoplamiento mediadas por paladio para formar aldehídos de biarilo de estructura **IV**. Los aldehídos de biarilo de la estructura **IV** se hacen reaccionar con aminas de la estructura **V** bajo condiciones de aminación reductiva para formar amidas de la estructura **VI.** Las aminas de la estructura **VI** se hacen reaccionar entonces con cloruros de ácido de la estructura **VII** para formar amidas de la estructura **VIII**. El grupo éster de las amidas de la estructura **VIII** se hidroliza entonces para formar compuestos de ácido carboxílico de la estructura **IX**.

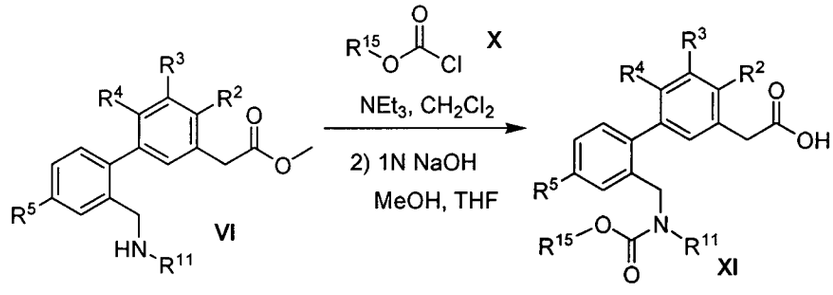
79

[0248] Otras reacciones de acoplamiento mediadas para formar biarilo se incluyen, pero no se limitan a, las reacciones de Suzuki, acoplamientos cruzados de Stille, acoplamientos de Negishi, acoplamientos de Kumada, reacciones de Ullmann, acoplamientos de Hiyama, y variantes de los mismos (Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions, Armin de Meijere (Editor), François Diederich (Editor), John Wiley & Sons; 2nd edition, 2004; Özdemir, et al., Tetrahedron, 2005, 61, 9791-9798; Ackermann, et al., Org. Lett., 2006, 8, 3457-3460; Blakey, et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6046-6047; Dai, et al., Org. Lett., 2004, 6, 221-224; Yoshikai, et al, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 17978-17979; Tang, et al, J. Org. Chem., 2006, 71, 2167-2169; Murata, et al., Synthesis, 2001, 2231-2233).

[0249] En algunas realizaciones, las aminas de estructura **VI** se hacen reaccionar con, pero no limitándose a, ácidos carboxílicos y reactivos de acoplamiento tales como EDC, DCC, BOP, HATU, o similares, o un éster activado de ácido carboxílico o haluro ácido, alquilcloroformato, arilcloroformato, bencilcloroformato, alquilisocianato, bencilisocianato, arilisocianato, cloruro de alquilsulfonilo, cloruro de arilsulfonilo, cloruro de heteroarilsulfonilo o similares en diclorometano, dicloroetano, tetrahidrofurano, dimetoxihetano o similares en presencia de una base impedida tal como trietilamina, diisopropielenetilamina, N-metilmorfolina, piridina o similares, para producir compuestos de la Fórmula (I).

[0250] Los carbamatos de la estructura **XI** se preparan como se delinea en el Esquema 2:

Esquema 2:

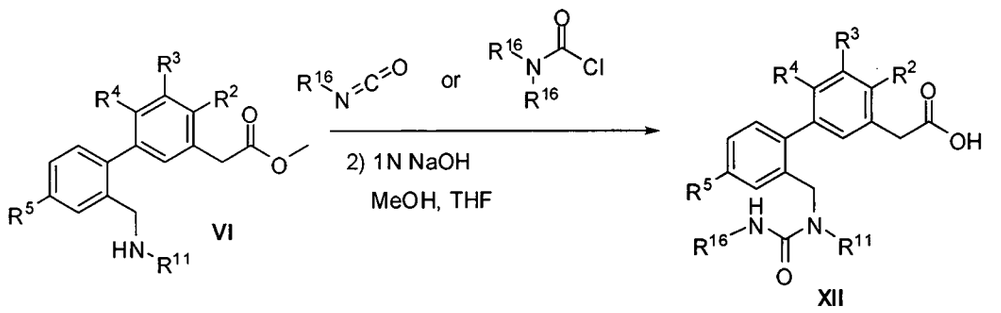


[0251] La reacción de aminas de la estructura **VI** con cloroformatos de la estructura **X** proporcionan carbamatos, los cuales después de hidrólisis de la unidad estructural éster, proporcionan carbamatos de la estructura **XI**. Los métodos para la preparación de carbamatos incluye los encontrados en, por ejemplo, Greene, T.W. and Wuts, P.G.M "Protective Groups in Organic Synthesis", 3rd Edition, p.549, New York:Wiley, 1999. En un aspecto, las alquilaminas (compuestos de la estructura **VI**) son tratados con fosgeno o un equivalente de fosgeno, tal como, por ejemplo, cloroformato de triclorometilo o carbonildiimidasol, para producir un intermedio, el cual se trata entonces con un compuesto que contiene hidroxi R^{15}-OH para proporcionar carbamatos de la estructura **XI**.

[0252] La síntesis de las ureas de la estructura **XIII** se representa en el Esquema 3:

Esquema 3:

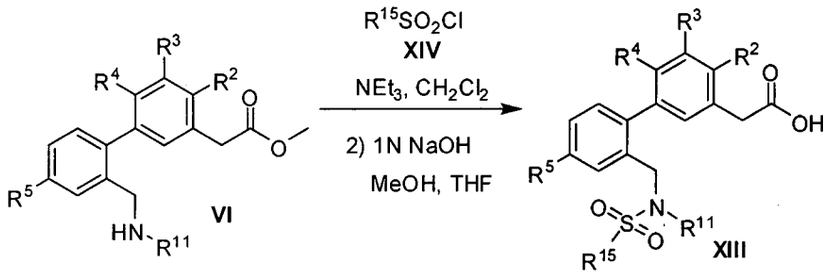
80



[0253] La reacción de las bencilamidas de la estructura **XII** con isocianatos o cloruros de carbamoilo proporciona ureas de la estructura XII después de la hidrólisis del grupo éster. Los métodos comunes para la síntesis de los isocianatos incluyen el reordenamiento de Curtius de azidas de acilo y el reordenamiento de Lossen de los ácidos hidroxámicos.

[0254] La síntesis de la sulfonamida de la estructura **XIII** se representa en el Esquema 3:

Esquema 3:



[0255] La reacción de las aminas de la estructura **IV** con cloruros de sulfonilo de la estructura **XIV** proporciona sulfonamidas que se tratan con NaOH para proveer sulfonamidas de estructura **XIII**.

[0256] En las reacciones descritas, es necesario en ciertas realizaciones proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxi, amino, imino, tio o carboxi, cuando se desea que estos estén en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Los grupos protectores se utilizan para bloquear alguna o todas las unidades estructurales reactivas y prevenir que tales grupos participen en las reacciones químicas hasta que el grupo protector sea eliminado. En una realización, cada grupo protector se puede retirar por medios diferentes. Una descripción detallada del grupo protectores y de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su eliminación se describe en Greene y Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, and Kocienski, Protective Groups, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, la cual se incorpora aquí como referencia para tal divulgación.

Formas adicionales de compuestos

[0257] En ciertas realizaciones, los compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan en forma de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables (la cual es un tipo de sal

81

farmacéuticamente aceptable) haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero no limitándose a, ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metafosfórico y similares; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentenopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido P-toluenosulfónico, ácido tartárico, ácido tricloroacético, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido arilsulfónico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2-ácido etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-metilbiciclo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 4,4'-metilenbis-(3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico) ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico y ácido mucónico.

[0258] Por "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa aquí, se hace referencia a un material, tal como un vehículo o diluyente, el cual no abroga la actividad o propiedades biológicas del compuesto, y es relativamente no tóxico, esto es, el material puede ser administrado a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o sin interactuar de una manera deletérea con ninguno de los componentes de la composición en la cual está contenido.

[0259] El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual es administrado y no abroga la actividad y propiedades biológicas del compuesto. En algunas realizaciones, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) con ácidos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII), con una base para formar una sal tal como una sal de amonio, una sal de un metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de un metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas tales como diciclohexilamina, n-metil-d-glucamina, tris(hidroximetil)metilamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

[0260] En otras realizaciones, los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan como sales farmacéuticamente aceptables haciendo reaccionar la forma de ácido libre del

compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable, que incluye, pero no se limita a bases orgánicas tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, n-metilglucamina y similares, o con una base inorgánica tal como hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

[0261] Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición en solvente o formas cristalinas de las mismas, particularmente solvatos o polimorfos. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente, y se forman opcionalmente durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan convenientemente o se forman durante el proceso descrito aquí. Solamente a manera de ejemplo, los hidratos de compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan de forma conveniente por recristalización a partir de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano, etanol o metanol. Además, los compuestos aquí provistos pueden existir en formas no solvatadas y así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos aquí provistos.

[0262] En aún otras realizaciones, los compuestos de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan en diversas formas, incluyendo pero no limitándose a, formas amorfas, formas trituradas y formas en nanopartículas. Además, los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) incluyen formas cristalinas, también conocidas como polimorfos. Los polimorfos incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento cristalino de la misma composición elemental de un compuesto. Los polimorfos tienen usualmente diferentes patrones de difracción de rayos X, de espectro infrarrojo, punto de fusión, densidad, dureza, forma de cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. Factores diversos como el solvente de recristalización, la rata de cristalización y la temperatura de almacenamiento pueden hacer que una forma cristalina individual predomine.

[0263] En algunas realizaciones, los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan como prodrogas. Una "prodroga" se refiere a un agente que es convertido en el fármaco original *in vivo*. Las prodrogas se utilizan frecuentemente porque, en algunas situaciones, puede de

ser más fácil de administrar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, ser biodisponibles por administración oral mientras que el original no lo es. La prodroga también puede tener una solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco original. Un ejemplo, sin limitación, de una prodroga sería un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) que se administra como un éster ("la prodroga") para facilitar la transmisión a través de una membrana celular donde la solubilidad del agua va en detrimento de la movilidad pero la cual es entonces hidrolizada metabólicamente hasta el ácido carboxílico, la entidad activa, una vez dentro de la célula donde la solubilidad en agua es benéfica. Un ejemplo adicional de una prodroga puede ser un péptido corto (poliaminoácido) enlazado a un grupo ácido donde el péptido se metaboliza para revelar una unidad estructural activa.

[0264] Las prodrogas son generalmente precursores de fármacos que, después de la administración a un sujeto y la subsecuente absorción, se convierten en una especie activa, o más activa a través de algún proceso, tal como conversión mediante un camino metabólico. Algunas prodrogas tienen un grupo químico presente en la prodroga que lo hace menos activo y/o confiere solubilidad o alguna otra propiedad al fármaco. Una vez que el grupo químico ha sido escindido y/o modificado a partir de la prodroga se genera el fármaco activo. Las prodrogas son frecuentemente útiles porque, en algunas situaciones, son más fáciles de administrar que el fármaco original. En ciertas realizaciones, la prodroga de un compuesto aquí descrito es biodisponible por administración oral mientras que el original no lo es. Adicionalmente en algunas realizaciones, la prodroga de un compuesto descrito aquí tiene solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas en comparación con el fármaco original.

[0265] En otras realizaciones, las prodrogas se diseñan como derivados reversibles de fármacos, para uso como modificadores para potenciar el transporte del fármaco a los sitios específicos en los tejidos. En realizaciones específicas, el diseño de las prodrogas hasta la fecha es incrementar la solubilidad efectiva en agua del compuesto terapéutico para apuntar a regiones donde el agua es el solvente principal. Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; and Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

[0266] Adicionalmente, se preparan derivados de prodrogas de compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII), si se desea (por ejemplo, para detalles adicionales, véase Saulnier *et al.*, (1994),

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Vol. 4, p. 1985). Solamente a manera de ejemplo en un aspecto apropiado las prodrogas se preparan ha siendo reaccionar un compuesto sin formación de derivados de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) con un agente carbamilante adecuado, tal como, pero no limitado a, 1,1-aciloxiaquilcarbanoclorhidrato, para-nitrofenil carbonato, o similares. Las formas en prodroga de los compuestos aquí descritos donde la prodroga se metaboliza *in vivo* para producir un derivado tal como se establece aquí se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones. En efecto, algunos de los compuestos aquí descritos son una prodroga para otro derivado o compuesto activo.

[0267] En algunas realizaciones, los sitios sobre la porción de anillo aromático de los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) son susceptibles de diversas reacciones metabólicas. Por lo tanto la incorporación de sustituyentes apropiados sobre las estructuras del anillo aromático reducirán, minimizaran o eliminaran este camino metabólico. En realizaciones específicas, los sustituyentes apropiados para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a las reacciones metabólicas es, a manera de ejemplo solamente un halógeno o un grupo alquilo.

[0268] En otra realización, el compuesto aquí descrito es marcado isotópicamente (por ejemplo con un radioisótopo) o mediante otros medios, incluyendo, pero no limitándose a, el uso de cromóforos o unidades estructurales fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

[0269] En aún otra realización, los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) posee uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente bien en la configuración R o S. Los compuestos aquí presentados incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. En ciertas realizaciones, los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente resolutor ópticamente activo para formar un par de compuestos diasterioisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo utilizando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos descritos aquí. En otras realizaciones, se utilizan complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintivas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc) y son, en realizaciones específicas, separados aprovechando estas disimilitudes. En estas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral o por técnicas de

separación/resolución con base en diferencias de solubilidad. El enantiómero óptimamente puro se recupera entonces, junto con el agente de resolución, mediante medios prácticos que no producen racemización. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981.

[0270] Adicionalmente, en ciertas realizaciones, los compuestos aquí provistos existen como isómeros geométricos. Los compuestos y métodos aquí provistos incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos existen como tautómeros. Todos los tautómeros están previstos para caer dentro del alcance de las Fórmulas moleculares aquí descritas. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos aquí provistos, se prevén mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, como resultado de una etapa preparativa sencilla combinación o interconversión.

Cierta terminología química

[0271] A menos que se establezca otra cosa, los siguientes términos utilizados en esta solicitud, incluyendo la especificación y las reivindicaciones tiene las definiciones dadas más abajo. Debe anotarse que, tal como se usa en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un" y "el", "la" incluyen referentes plurales al menos que el contexto claramente dicte otra cosa. A menos que se indique otra cosa, se emplean métodos convencionales de espectroscopía de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de "o" o "y" significa "y/o" a menos que se establezca otra cosa. Adicionalmente, el uso del término "que incluye" así como otras formas, tales como "incluyen", "incluye" e "incluido" no es limitante.

[0272] Un grupo "alcoxi" se refiere a un grupo (alquil)O, donde alquil es como se define aquí.

[0273] Un grupo "alquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático, la unidad estructural alquilo puede ser un grupo alquilo saturado, que significa que no contiene ninguna unidad de insaturación (por ejemplo dobles enlaces carbono-carbono o triples enlaces carbono-carbono). La unidad estructural alquilo también puede ser una unidad alquilo no saturada, lo que significa que contiene al menos una unidad de insaturación. La unidad estructural alquilo, bien sea saturada o no saturada, puede ser ramificada, de cadena recta o cíclica. El punto de unión de un alquilo es un átomo de carbono sp3 que no es parte de un anillo.

[0274] La unidad estructural "alquilo" puede tener de 1 a 10 átomos de carbono (cada vez que aparezca aquí, un rango numérico tal como "1 a 10" se refiere a cada entero dentro del rango dado; por ejemplo, "1 a 10 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir de 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc, hasta e incluyendo 10 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la presencia del termino "alquilo" cuando no se designa un rango numérico). En un aspecto, los grupos alquilo son seleccionados del grupo

consistente de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo. Grupos alquilo típicos incluyen, pero de ninguna manera se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, hexilo, alilo, but-2-enilo, but-3-enilo, ciclopropilmetilo, coclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, y similares. En un aspecto, un alquilo es un alquilo C_1-C_6. En otros aspectos, un alquilo es un alquilo C_1-C_4.

[0275] El término "alquilamina" se refiere al grupo $-N(alquil)_xH_y$, donde x y y son seleccionados del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0. En algunas realizaciones, cuando x=2 y y=0 los grupos alquilo tomados junto con átomo de nitrógeno al cual están enlazados forman un sistema de anillo cíclico.

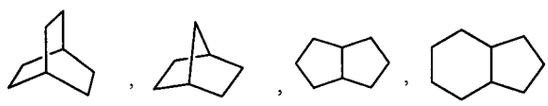
[0276] Una "amida" es una unidad estructural química con Fórmula –C(=O)NHR o –NHC (=O)R, donde R es seleccionado del grupo consistente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono de anillo) y heteroalicíclico (enlazado a través de un carbono de anillo). Una amida puede ser un aminoácido o una molécula de péptido enlazada a un compuesto de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) formando por lo tanto prodroga. Cualquier amina, o cadena lateral carboxílica de los compuestos aquí descritos es opcionalmente amidificada, según se desee. Véase por ejemplo, Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, que se incorpora aquí como referencia para tal divulgación.

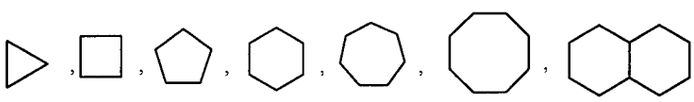
[0277] El término "aromático" se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π es localizado que contienes electrones $4n+2$ π, donde n es un entero. Los anillos aromáticos pueden formarse a partir de cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de diez átomos. Los aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término "aromático" incluye tanto grupos arilocarbocíclicos ("arilo", por ejemplo fenilo) y arilo heterocíclicos (o "heteroarilos" o "heteroaromáticos") (por ejemplo piridinas). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos con anillos fusionados (esto es, anillos que comparten pares adyacentes de átomos de carbono).

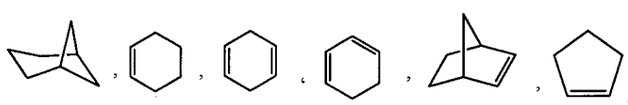
[0278] El término "carboxíclico" se refiere a un anillo o un sistema de anillo donde los átomos que forman en el esqueleto del anillo son todos átomos de carbono. El término distingue así los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los cuales el esqueleto del anillo contiene al menos un átomo que es diferente de carbono.

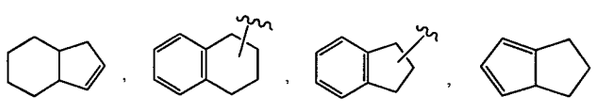
[0279] Tal como se usa aquí, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo carbono. Los anillos de arilo son formados por cinco, seis, siete, ocho, nueve, o más de diez átomos. En un aspecto, un arilo es un C_5-C_{10}arilo. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. Ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a fenilo, y naftalenilo. En un aspecto, un arilo es un fenilo o un naftilo. En otro aspecto, un arilo es un fenilo. Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo arileno).

[0280] El término "cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o policíclico alifático, no aromático, donde cada uno de los átomos que forman el anillo (esto es los átomos del esqueleto) es un átomo de carbono. Los cicloalquilos pueden ser saturados, o parcialmente insaturados. Los cicloalquilos pueden ser fusionados con un anillo aromático, y el punto de unión es un carbono que no es un átomo de carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En otros casos, los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono. Ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan, a las siguientes unidades estructurales:









y similares. En algunas realizaciones, los grupos cicloalquilo son seleccionados de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. En otras realizaciones, los grupos cicloalquilo son seleccionados de entre ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En algunas realizaciones, los grupos cicloaquilo bicíclicos son seleccionados de entre indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo. Los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorradical o un dirradical (esto es, un grupo cicloalquileno, tal como, pero no limitándose a, ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan1,1-diilo, ciclopentan1-,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, cicloheptan-1,1-diilo y similares).

[0281] El término "éster" se refiere a una unidad estructural química con formula –COOR, donde R se selecciona del grupo consistente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo (enlazado a través de un carbono de anillos) y heteroalicíclico (enlazado a través de un carbono de anillo). Cualquier hidroxi o cadena lateral carboxilo sobre los compuestos aquí descritos está esterificada sí se desea. Ejemplos de procedimientos y grupos específicos para preparar tales ésteres se encuentran en fuentes tales como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

[0282] El término "halo", o alternativamente, "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

[0283] El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por uno o más átomos de haluro. En un aspecto, un haloalquilo es C_1-C_4haloalquilo.

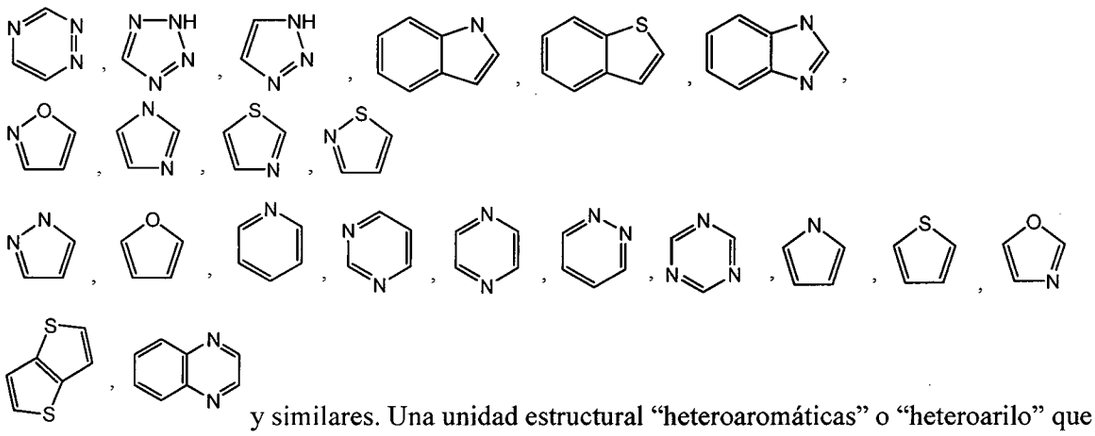
[0284] El término "fluoroalquilo" se refiere a un alquilo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son remplazados por un átomo de flúor. En un aspecto, un fluoralquilo es un C_1-C_4fluoralquilo. Ejemplos de fluoralquilos incluyen, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CH_2CF_3$ and $-CF_2CF_3$.

[0285] El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual uno o más átomos del esqueleto del alquilo son seleccionados de un átomo diferente a carbono, por ejemplo, oxígeno, azufre, fósforo o combinaciones de los mismos. En un aspecto, heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos del esqueleto del alquilo es oxígeno, nitrógeno o azufre. En otro aspecto, heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo en el cual uno de los átomos del esqueleto del alquilo es oxígeno. En un aspecto, un heteroalquilo es un C_2-C_6 heteróalquilo.

[0286] El término "heterociclo se refiere a grupos heteroaromáticos y heteroalicíclicos que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados cada uno de O, S y N donde cada grupo heterocíclico tiene de cuatro a diez átomos en su sistema de anillo, y con la condición de que el anillo de dicho grupo no contenga dos átomos de O o S adyacente. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen grupos que tienen solamente 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos pueden tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillo benzo-fusionados. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es el aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es el azetidinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es el tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es el quinolidino. Ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxapenilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditianilo, ditiolanilo, dihidropilanilo, dihidrotianilo, dihidrofuranilo, pirazodinilino, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabiciclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizinilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, teridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y furopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivados

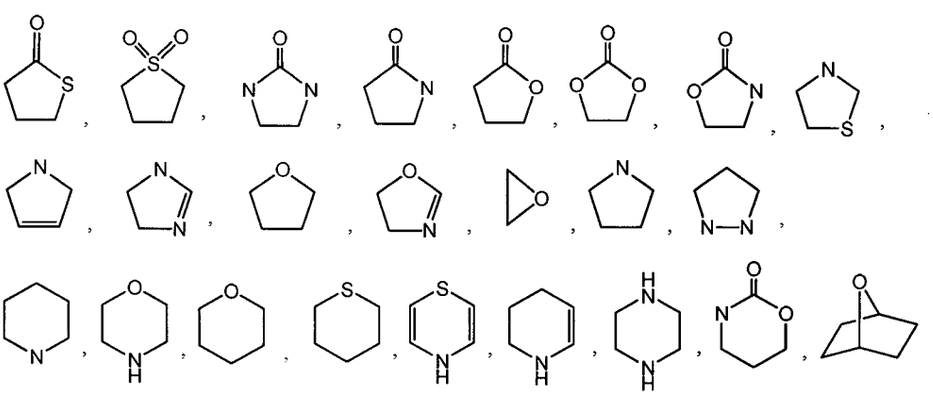
de los grupos listados más arriba, pueden estar enlazados a C o enlazados a *N* donde tal cosa sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado del pirrol puede ser pirrol-1-ilo (enlazado a *N*) o pirrol-3-ilo (enlazado a C). Adicionalmente, un grupo derivado del imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos enlazados a *N*) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos enlazados a C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos benzofusionados. Los heterocíclos no aromáticos pueden estar sustituidos con una o dos unidades estructurales oxo (=O), tal como pirrolidin-2-ona.

[0287] Los términos "heteroalilo" o alternativamene, "heteroaromático" se refiere a un grupo arilo que incluye un o más heteroátomos de anillos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen las siguientes unidades estructurales:

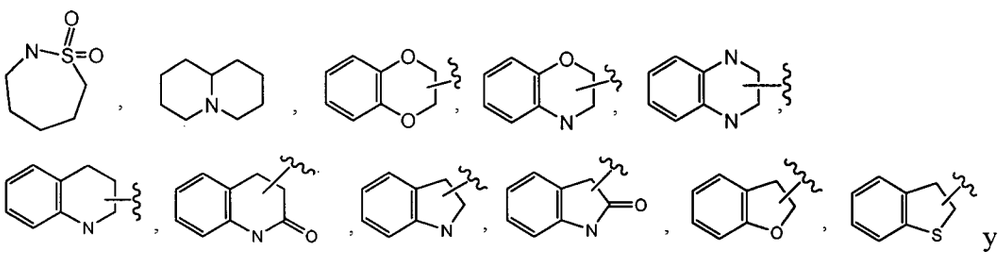


y similares. Una unidad estructural "heteroaromáticas" o "heteroarilo" que contiene *N* se refiere a un grupo aromático en el cual al menos uno de los átomos del esqueleto del anillo es un átomo de nitrógeno. En un aspecto, el heteroarilo es un C_1-C_{10}heteroarilo. En otro aspecto, el heteroarilo es un C_2-C_9heteroarilo. En algunos casos, el heteroarilo incluye al menos un átomo de *N* en el anillo. En un aspecto, un heteroarilo monocíclico es un C_1-C_5heteroarilo. En un aspecto, un heteroarilo bicíclico es un C_5-C_{10}heteroarilo.

[0288] Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalicíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden ser fusionados con un arilo o heteroarilo. Ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo, también denominados como heterociclos no aromáticos, incluyen:



90


y similares.

En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo es seleccionado de oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo e indolinilo. El término heteroalicíclico también incluye todas las formas de anillo de los carbohidratos, incluyendo pero no limitándose a los monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un aspecto un heterocicloalquilo es un C_2-C_{10}heterocicloalquilo. En otro aspecto, un heterocicloalquilo es un C_4-C_{10}heterocicloalquilo.

[0289] El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos unidades estructurales cuando los átomos unidos por enlace se consideran que son parte de una subestructura más grande.

[0290] El término "anillo con miembros" incluye cualquier estructura cíclica. El término "con miembros" pretende denotar el número de átomos del esqueleto que constituyen el anillo. Así, por ejemplo ciclohexilo, piridinilo, piranilo y tiopiranilo son anillos de 6 miembros y ciclopentilo, pirrolilo, furanilo y tiofenilo son anillos de 5 miembros.

[0291] El término "unidad estructural" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Las unidades estructurales químicas son frecuentemente entidades químicas reconocidas en bebidas o anexadas a una molécula.

[0292] El término "acíclico" se refiere a una unidad estructural donde el punto de unión de la unidad estructural con el resto de la molécula esta en un átomo que no es parte de un anillo. Ejemplos no limitantes de grupos acíclicos incluyen alquilo, aloalquilos, heteroalquilo, alcoxi, bencilo y similares.

[0293] El término "cíclico" se refiere a una unidad estructural donde el punto de unión al resto de la molécula es un átomo que es parte de un anillo. Ejemplos no limitantes de grupos cíclicos incluyen cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo y similares.

[0294] El término "opcionalmente sustituidos" o "sustituido" significa que el grupo referenciado puede ser sustituido con uno o más grupos adicionales individual e independientemente seleccionados de alquilo, cícloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroaliciclico, hidroxi, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquisulfoxido, arilsulfoxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, nitro, haloalquilo, fluoroalquilo y amino, incluyendo grupos amino mono y disustituidos y los derivados protegidos de los mismos. A manera de ejemplo un sustituyente opcional puede ser haluro, -CN, $-NO_2$, o L_sR_s, donde cada L_s es independientemente seleccionado de un enlace, -O-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, -NH-, -NHC(=O)-, -C(=O)NH-,

$S(=O)_2NH$-, -$NHS(=O)_2$, -$OC(=O)NH$-, -$NHC(=O)O$-, -(C_1-C_6 alquil), o -(C_2-C_6 alquenilo); y cada R_s es seleccionado independientemente de H, alquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo. En un aspecto, los grupos sustituidos son sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, -OH, -OC_1-C_4alquilo, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, C_1-C_4fluoroalquilo y –O C_1-C_4fluoroalquilo. En aún otro aspecto, los grupos sustituidos son sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, CL, BR, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3. En aún otras realizaciones, los grupos sustituidos son sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de F, CL y BR. En un aspecto, los grupos sustituidos son sustituidos con uno de los grupos precedentes. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los sustituyentes anteriores pueden encontrarse en fuentes tales como Greene and Wuts, más arriba.

[0295] En ciertas realizaciones, los compuestos presentados aquí poseen uno o más estereocentros y cada centro independientemente existe bien en la configuración R o S. Los compuestos presentados aquí incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas así como las mezclas apropiadas de las mismas. Los estereoisómeros son obtenidos, si se desea, por métodos tales como la separación de estereoisómeros por columnas de cromatografía quiral.

[0296] Los métodos y formulaciones aquí descritas incluyen el uso de *N*-óxidos (si es apropiado), formas cristalinas, (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticas aceptables de los compuestos que tienen la estructura de cualquiera de Fórmula (I) Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos aquí presentados. En realizaciones específicas, los compuestos aquí descritos existen en forma solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En otras realizaciones, los compuestos aquí descritos existen en forma no solvatada.

Cierta terminología farmacéutica y médica

[0297] El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, tal como se usa aquí, significa que no tiene un efecto nocivo persistente sobre la salud general del sujeto que está siendo tratado.

[0298] El término "modular", tal como se usa aquí, significa interactuar con un objetivo bien sea de forma directa o indirecta de tal manera que se altere la actividad del objetivo, incluyendo, a manera de ejemplo solamente, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo, o extender la actividad del objetivo.

[0299] El término "modulador" tal como se usa aquí, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo bien directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a, las

interacciones de un agonista, un agonista parcial, un agonista inverso y antagonista. En una realización, el modulador es un antagonista.

[0300] El término "agonista", tal como se usa aquí, se refiere a una molécula tal como un compuesto, un fármaco, un activador enzimático o un modulador de hormonas que se enlaza a un receptor específico y dispara una respuesta en la célula. Un agonista imita la acción de un ligando endógeno (tal como una prostaglandina, hormona o neurotransmisor) que se enlaza al mismo receptor.

[0301] El término "antagonista", tal como se usa aquí, se refiere a una molécula tal como un compuesto, que disminuye, inhibe o previene la acción de otra molécula o la actividad de un sitio receptor. Los antagonistas incluyen, pero no se limitan a, antagonistas competitivos, antagonistas no competitivos, antagonistas incompetitivos, agonistas parciales y agonistas inversos.

[0302] Los antagonistas competitivos se enlazan de manera reversible a los receptores en el mismo sitio de enlace (sitio activo) que el ligando o agonista endógeno, pero sin activar el receptor.

[0303] Los antagonistas no competitivos (también conocidos como antagonistas alostéricos) se enlazan a un sitio de enlace distintivamente separado del antagonista, ejerciendo su acción a ese receptor a través del otro sitio de enlace. Los antagonistas no competitivos no compiten con agonistas por el enlace. Los antagonistas enlazados pueden dar como resultado una afinidad disminuida de una agonista para ese receptor, o alternativamente pueden evitar los cambios conformacionales en el receptor requeridos para la activación del receptor después de que el agonista se enlaza.

[0304] Los antagonistas incompetitivos difieren de los antagonistas no competitivos en que requieren activación del receptor mediante un agonista antes de que puedan enlazarse a un sitio de enlace alostérico.

[0305] Los agonistas parciales se definen como fármacos que, en un receptor dado pueden diferir en la amplitud de la respuesta funcional que elicitan después de una ocupación máxima del receptor. Aunque son agonistas, los agonistas parciales pueden actuar como antagonistas competitivos si son coadministrados con un agonista completo, puesto que compite con el agonista completo por la ocupación del receptor y produce una disminución neta en la activación del receptor observada con el agonista completo o solo.

[0306] Un agonista inverso puede tener efectos similares a un antagonista, pero causa un conjunto distintivo de respuestas biológicas posteriores. Los receptores activos constitutivamente que inhiben la actividad intrínseca o basal pueden tener agonistas inversos, los cuales no solamente bloquean los efectos de enlace de los agonistas como un antagonista clásico, sino que inhiben la actividad basal del receptor.

[0307] El término "dependiente de PGD_2" tal como se usa aquí, se refiere a condiciones o desordenes que no ocurrían, o no ocurrían en el mismo grado, en la ausencia de PGD_2.

[0308] El término "mediado por PGD_2" tal como se usa aquí, se refiere a condiciones o desordenes que pueden ocurrir en la ausencia de PGD_2 pero pueden ocurrir en la presencia de PGD_2.

[0309] El término "asma" tal como se usa aquí, se refiere a cualquier desorden de los pulmones caracterizado por variaciones en el flujo de gas pulmonar asociado con la constricción de las vías respiratorias de cualquier origen (intrínseco, extrínseco, o ambos; alérgico o no alérgico). El término asma puede ser utilizado con uno o más adjetivos para indicar su causa.

[0310] El término "rinitis" tal como se usa aquí, se refiere a cualquier desorden de la nariz en el cual hay inflamación del recubrimiento mucoso de la nariz por cualquier causa (intrínseca, extrínseca o ambas; alérgica o no alérgica).

[0311] El término "enfermedad ósea" tal como se usa aquí, se refiere a una enfermedad o condición del hueso, que incluye, pero no limitándose a, remodelación inapropiada del hueso, perdida o ganancia, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis y enfermedad de Paget.

[0312] El término "enfermedad cardiovascular" tal como se usa aquí, se refiere a enfermedades que afectan el corazón o los vasos sanguíneos o ambos, incluyendo pero no limitándose a: arritmia (atrial o ventricular o ambas); arterosclerosis y sus secuelas; angina, perturbaciones en el ritmo cardiaco, isquemia del miocardio; infarto del miocardio; aneurisma cardiaco o vascular; vasculitis, apoplejía; arteriopatía periférica obstructiva de un limbo, un órgano o un tejido; lesión por reperfusión después de isquemia del cerebro, corazón u otro órgano o tejido; choque endotóxico, quirúrgico o traumático; hipertensión, enfermedad valvular del corazón, fallo del corazón, presión sanguínea normal; choque; vasoconstricción (incluyendo la asociada con las migrañas); anormalidad, inflamación, insuficiencia vascular limitadas a un órgano o tejido individual.

[0313] El término "cáncer" tal como se usa aquí, se refiere a un crecimiento anormal de células que tiende a proliferar de una forma incontrolada y, en algunos casos a hacer metástasis (esparcirse). Los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, tumores sólidos (tales como los de la vesícula, intestino, cerebro, seno, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otros órganos endocrinos (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (tales como leucemias).

[0314] El término "vehículo" tal como se usa aquí, se refiere a compuestos o agentes químicos relativamente no tóxicos que facilitan la incorporación de un compuesto en las células o tejidos.

[0315] Los términos "coadministración" o similares, tal como se usan aquí, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un paciente individual, y pretenden incluir los regímenes de tratamiento en los cuales los agentes son administrados por la misma o diferentes rutas de administración o en el mismo o diferente momento.

94

[0316] El término "desorden dermatológico" tal como se usa aquí, se refiere a un desorden de la piel. Tales desordenes dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, desordenes proliferativos e inflamatorios de la piel, tales como dermatitis atópica, desordenes del bolo, colagenosis, eczema de dermatitis por contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjo gren-Larsso, urticaria.

[0317] El término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se utilizan para diluir el compuesto de interés antes de su administración. Los diluyentes también pueden ser utilizados para estabilizar compuestos porque pueden proveer un ambiente más estable. Las sales disueltas en soluciones reguladas (que también pueden proporcionar el control o mantenimiento del pH) se utilizan como diluyentes en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a solución salina regulada con fosfato.

[0318] Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se usan aquí, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que está siendo administrado el cual aliviará hasta un cierto nivel uno o más de los síntomas de la enfermedad o condición que está siendo tratada. El resultado pues es la reducción y/o alivio de las señales, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad efectiva" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto tal como se describe aquí requerido para proveer una disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad. Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual puede ser determinada utilizando técnicas, tales como un estudio de escalamiento de dosis.

[0319] Los términos "potenciar" o "potenciamiento", tal como se utilizan aquí, significan incrementar o prolongar bien sea en potencia o duración un efecto deseado. Así, con respecto al potenciamiento del efecto de agentes terapéuticos, el término "potenciamiento" se refiere a la capacidad de incrementar o prolongar, bien sea en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos sobre un sistema. Una "cantidad potenciadora efectiva" tal como se utiliza aquí, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.

[0320] Los términos "fibrosis" o "desorden de fibrosis", tal como se utilizan aquí se refieren a condiciones que siguen la inflamación aguda o crónica y que están asociadas con la acumulación anormal de células y/o colágeno e incluyen pero no se limitan a fibrosis de órganos o tejidos individuales tales como el corazón, riñón, articulaciones, pulmón o piel, e incluyen desordenes tales como fibrosis pulmonar idiopática y alveolitis fibrosante criptogénica.

[0321] El término "iatrogénico" significa una condición, desorden o enfermedad dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 creada o empeorada por una terapia médica o quirúrgica.

[0322] El término "desordenes inflamatorios" se refieren a aquellas enfermedades o condiciones que son caracterizadas por una o más de las señales de dolor, calor, enrojecimiento, hinchazón y pérdida de función (temporal o permanente). La inflamación tiene muchas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación que es una o más de las siguientes: aguda, adhesiva, atropíca, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplástica, hipertrófica, intersticial, metastática, necrótica, obliterativa, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferante, seudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplástica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, toxica, traumática y/o ulcerativa. Los desordenes inflamatorios incluyen adicionalmente, sin limitarse a los que afectan los vasos sanguíneos (poleartritis, arteritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteosoriática, reactiva, reumatoide, de Reiter); tracto gastrointestinal (colitis); piel (dermatitis); u órganos y tejidos múltiples (lupus eritematoso sistémico).

[0323] El término "desordenes inmunológicos" se refiere a aquellas enfermedades o condiciones que se caracterizan por una respuesta inapropiada o deleterea a un antígeno endógeno o exógeno que puede dar como resultado una disfunción o destrucción celular y consecuentemente la disfunción o destrucción de un órgano o tejido y que puede o no estar acompañada por signos o síntomas de inflamación.

[0324] Los términos "kit" y "artículo de manufactura" se utilizan como sinónimos.

[0325] Un "metabolito" de un compuesto divulgado aquí es un derivado del compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolito" se refiere a un derivado activo biológicamente de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término "metabolizado" tal como se usa aquí, se refiere a la suma de los procesos (incluyendo, pero no limitándose a, reacciones de hidrólisis o reacciones catalizadas por enzimas) mediante el cual una sustancia particular es cambiada por un organismo. Así, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas a un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductivas a la vez que las uridina difosfato glucuroniltransferasa cataliza la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos aquí divulgados se identifican opcionalmente bien por la administración de compuestos a un huésped y análisis de las muestras de tejido del huésped, o por incubación de compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.

[0326] Los términos "enfermedad neurodegenerativa" o "desorden del sistema nervioso", tal como se usan aquí, se refieren a condiciones que alteran la estructura o función del cerebro, médula espinal o sistema nervioso periférico, incluyendo pero no limitándose a enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, las que se encuentran después de golpes o traumas quirúrgicos (incluyendo disfunción

cognitiva postquirúrgica y lesión de la médula espinal o del tallo cerebral), así como los aspectos neurológicos de desórdenes tales como enfermedades degenerativas de los discos y ciática. El acrónimo "CNS" se refiere a desórdenes del sistema nervioso central, esto es, cerebro y médula espinal.

[0327] Los términos "enfermedad ocular" o "enfermedad oftálmica", tal como se usan aquí, se refieren a enfermedades que afectan el ojo u ojos y potencialmente los tejidos circundantes también. Las enfermedades oculares u oftálmicas incluyen, pero no se limitan a, conjuntivitis, retinitis, escleritis, uveitis, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis vernal, conjuntivitis papilar.

[0328] El término "cistitis intersticial" se refiere a un desorden caracterizado por una incomodidad abdominal baja, frecuente y algunas veces urinación dolorosa que no es causada por anormalidades anatómicas, infección, toxinas, trauma o tumores.

[0329] El término "combinación farmacéutica" tal como se utiliza aquí significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo e incluye combinaciones fijas y no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, esto es, un compuesto de una cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) y un coagente, se administran juntos a un paciente de forma simultánea en la forma de una entidad o dosificación simple. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, esto es un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) y un coagente, se administran a un paciente en entidades separadas bien sea simultánea, concurrente o secuencialmente sin límites de tiempo intermedio específicos, donde tal administración proporciona niveles efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a terapia de coctel, por ejemplo, la administración de tres o más ingredientes activos.

[0330] El término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Múltiples técnicas de administrar un compuesto existen en la técnica incluyendo, pero no limitándose a: administración intravenosa, oral, por aerosol, parentérica, oftálmica, pulmonar y tópica.

[0331] El término "enfermedad respiratoria", tal como se utiliza aquí, se refiere a enfermedades que afectan los órganos que están involucrados en la respiración, tales como la nariz, garganta, laringe, tubos de Eustaquio, tráqueas, bronquios, pulmones, músculos relacionados (por ejemplo, diafragma e intercostales) y nervios. Las enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a,

asma, síndrome de distensión respiratoria en adultos y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alergenos, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, asma neutrofílico, hiperventilación isocápnica, asma de la niñez, asma de los adultos, asma con tos variable, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis o enfisema crónico, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística, e hipoxia.

[0332] El término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase de los Mamíferos: humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, pájaros, peces y similares. En una realización de los métodos y composiciones aquí provistos, el mamífero es un humano.

[0333] Los términos "tratar", "tratando" o "tratamiento", tal como se usan aquí incluyen aliviar, abatir o mejorar una enfermedad o síntomas de una condición, previniendo síntomas adicionales mejorando o previniendo las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, por ejemplo, detener el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviar la enfermedad o condición, causar la regresión de la enfermedad o condición, aliviar una condición causada por la enfermedad o condición, o detener los síntomas de la enfermedad o condición bien profilácticamente y/o terapéuticamente.

Rutas de administración

[0334] Las rutas de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan, a administración oral, intravenosa, rectal, en aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal y tópica. Además, solo a manera de ejemplo, la administración parentérica incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intranventriculares directas, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

[0335] En ciertas realizaciones, un compuesto tal como se describe aquí se administra en una forma local en vez de sistémica, por ejemplo, a través de inyección del compuesto directamente en un órgano, frecuentemente en una preparación de depósito o en formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de actuación prolongada son administradas por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Adicionalmente, en algunas realizaciones, el fármaco se administra en un sistema

de administración de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con un anticuerpo específico del órgano. En tales realizaciones, los liposomas son dirigidos y consumidos selectivamente por el órgano. En otras realizaciones, el compuesto tal como se describe aquí se provee en la forma de una formulación de liberación rápida, en la forma de una formulación de liberación extendida, o en la forma de una formulación de liberación intermedia. En aun otras realizaciones, el compuesto aquí descrito se administra tópicamente.

Composición/Formulación farmacéutica

[0336] En algunas realizaciones, los compuestos aquí descritos se formulan en composiciones farmacéuticas. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas se formulan de una forma convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden ser utilizadas farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, vehículos y excipientes aceptables farmacéuticamente son adecuados para formular las composiciones farmacéuticas aquí descritas: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and *Pharmaceutical Dosage Forms and* Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins1999).

[0337] Se proporcionan aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) y diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos se administran en composiciones farmacéuticas en las cuales los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se mezclan con otros ingredientes activos, como en una terapia de combinación. Se abarcan aquí todas las combinaciones de principios activos establecidos en la sección de terapias de combinación más abajo y a través de la divulgación. En realizaciones específicas, las composiciones farmacéuticas incluyen uno o más compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII).

[0338] Una composición farmacéutica, tal como se usa aquí, se refiere a una mezcla de un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizantes, diluyentes, agentes de dispersión, agentes de suspensión, agentes espesantes, y/o excipientes. En ciertas realizaciones la composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. En algunas realizaciones, al practicar los métodos

de tratamiento o uso provistos aquí, se administran cantidades terapéuticamente efectivas de los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) aquí provistos en una composición farmacéutica a un mamífero que tiene una enfermedad o condición que debe ser tratada. En realizaciones específicas, el mamífero es un humano. En ciertas realizaciones, las cantidades terapéuticamente efectivas varían dependiendo de la severidad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado y otros factores. Los compuestos aquí descritos se utilizan individualmente o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

[0339] En una realización, uno o más compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formula en una solución acuosa. En realizaciones específicas, la solución acuosa se selecciona, a manera de ejemplo solamente, de un regulador fisiológicamente compatible, tal como solución de Hank, solución de Ringer, o solución salina fisiológica. En otras realizaciones, uno o más compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formula para administración transmucosal. En Realizaciones específicas, las formulaciones transmucosales incluyen penetrantes que son apropiados para que la barrera sea permeada. En aún otras realizaciones donde los compuestos aquí descritos se formulan para otras inyecciones parentéticas, las formulaciones apropiadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas. En realizaciones específicas, tales soluciones incluyen reguladores y/o excipientes fisiológicamente compatibles.

[0340] En otra realización, los compuestos aquí descritos se formulan para administración oral. Los compuestos aquí descritos, incluyendo los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formulan mediante la combinación de los componentes activos con, por ejemplo, vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En diversas realizaciones, los compuestos aquí descritos se formulan en formas de dosificación oral que incluyen, a manera de ejemplo solamente, tabletas, polvos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, elíxires, pastas, suspensiones y similares.

[0341] En ciertas realizaciones, las preparaciones farmacéuticas para uso oral se obtienen mezclando uno o más excipientes sólidos con uno o más de los compuestos aquí descritos, triturando opcionalmente la mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, agentes de relleno tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como: por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto,

metilcelulosa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio; u otros tales como: polivinilpirrolidona (PVP o povidona) o fosfato de calcio. En realizaciones específicas, se añaden opcionalmente agentes de desintegración. Los agentes de desintegración incluyen, solamente a manera de ejemplo, croscarmelosa de sodio entrecruzada, polivinilpirrolidoma, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio.

[0342] En una realización, las formas de dosificación tales como núcleos de grageas y tabletas, se proporcionan con uno o más recubrimientos adecuados. En realizaciones específicas, se utilizan soluciones de azúcar concentradas para recubrir la forma de dosificación. Las soluciones de azúcar, contienen opcionalmente componentes adicionales, tales como a manera de ejemplo solamente, goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de Carbopol, polietilén glicol y/o dióxido de titanio, soluciones de lacado, y solventes orgánicos o mezclas de solventes adecuados. También se añaden opcionalmente colorantes y/o pigmentos a los recubrimientos para propósitos de identificación. Adicionalmente, los colorantes y/o pigmentos se utilizan opcionalmente para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

[0343] En ciertas realizaciones, se formulan cantidades terapéuticamente efectivas de al menos uno de los compuestos aquí descritos en otras formas de dosificación oral. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas de presión hechas de gelatina, así como cápsulas suaves selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. En realizaciones específicas, las cápsulas de presión contienen los ingredientes activos en mezcla con uno o más agente de relleno. Los agentes de relleno incluyen, solo a manera de ejemplo, lactosa, agentes de enlazamiento tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En otras realizaciones, las cápsulas suaves contienen uno o más compuestos activos que se disuelven o suspenden en un líquido adecuado. Los líquidos adecuados incluyen, solo a manera de ejemplo, uno o más aceites grasos, parafina líquida o polietilén glicol líquido. Además, se adicionan opcionalmente estabilizantes.

[0344] En otras realizaciones, las cantidades terapéuticamente efectivas de al menos uno de los compuestos aquí descritos se formulan para administración bucal o sublingual. Las formulaciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen, a manera de ejemplo solamente, tabletas, pastillas o geles. Aún en otras realizaciones, los compuestos aquí descritos se formulan para inyección parentética, incluyendo formulaciones adecuadas para inyección de bolus o infusión continua. En realizaciones específicas, las formulaciones para inyección se presentan en forma de dosificación unitaria (por ejemplo, en ampollas) o en contenedores multidosis. Se añaden opcionalmente, preservativos, a las formulaciones para inyección. En aún otras realizaciones, la composición farmacéutica de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formulan en forma adecuada para inyección parentética en suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículos oleosos o

acuosos. Las formulaciones para inyección parentética contienen opcionalmente agentes de fórmula tales como agentes de suspensión estabilización y/o dispersión. En realizaciones específicas, las formulaciones farmacéuticas para la administración parentética incluyen soluciones acuosas de compuestos activos en forma soluble en agua. En realizaciones adicionales, las suspensiones de los compuestos activos se preparan como suspensiones para inyección oleosas adecuadas. Los solventes o vehículos lipofílicos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas aquí descritas incluyen, solamente a manera de ejemplo, aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. En ciertas realizaciones específicas, las suspensiones para inyección acuosa contienen sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión contiene estabilizantes o agentes adecuados que incrementan la solubilidad a los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, en otras realizaciones, los ingredientes activos están en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

[0345] En aún otras realizaciones, los compuestos de una cualquiera de las Fórmulas Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se administran tópicamente. Los compuestos aquí descritos se formulan en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, barras medicadas, bálsamos, cremas o ungüentos. Tales composiciones farmacéuticas contienen opcionalmente solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y preservativos.

[0346] En aún otras realizaciones, los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formulan para administración transdérmica. En realizaciones específicas, las formulaciones transdérmicas emplean dispositivos de administración transdérmica y parches de administración transdérmica y pueden ser emulsiones lipofílicas o reguladas, soluciones acuosas, disueltas y/o dispersas en un polímero o en un adhesivo. En diversas realizaciones, tales parches están construidos para una administración continua, pulsátil, o por demanda de los agentes farmacéuticos. En realizaciones adicionales, la administración transdérmica de los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se logra por medio de parches iontoforéticos y similares. En ciertas realizaciones, los parches transdérmicos proporcionan la administración controlada de los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII). En realizaciones específicas, la rata de absorción se hace más lenta utilizando membranas controladoras de la velocidad o mediante el atrapamiento

del compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. En realizaciones alternativas, los potenciadores de la absorción se utilizan para incrementar la absorción. Potenciadores o vehículos de absorción incluyen solventes farmacéuticamente aceptables absorbibles que ayudan en el paso a través de la piel. Por ejemplo, en una realización, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la velocidad para administrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

[0347] En otras realizaciones, los compuestos de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formulan para administración por inhalación. Formas diversas adecuadas para la administración por inhalación incluyen, pero no se limitan a, aerosoles, aspersiones o polvos. Las composiciones farmacéuticas de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se administran de forma conveniente en la forma de una presentación para aspersión en aerosol a partir de empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En realizaciones específicas, la unidad de dosificación de un aerosol presurizado se determina proveyendo una válvula para administrar una cantidad medida. En ciertas realizaciones, se formulan cápsulas y cartuchos de, tal como, a manera de ejemplo solamente, gelatina para su uso en un inhalador o insuflador conteniendo una mezcla pulverizada del compuesto y una base de polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

[0348] En aún otras realizaciones, los compuestos de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se formulan en composiciones rectales tales como enemas, geles rectales, espumas rectales, aerosoles rectales, supositorios, supositorios gelatinosos o enemas de retención, que contienen bases para supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos, así como polímeros sintéticos tales como polivinilpirrolidona, PEG, y similares. En las formas de supositorio de las composiciones, se funde primero una cera de bajo punto de fusión tal como, pero no limitándose a, una mezcla de glicéridos de ácidos grasos, opcionalmente en combinación con manteca de cacao.

[0349] En ciertas realizaciones, se formulan composiciones farmacéuticas en cualquier forma convencional utilizando uno o más vehículos fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que pueden ser usadas farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración escogida. Cualquier técnica, vehículo y excipiente farmacéuticamente aceptable se utiliza opcionalmente como adecuado y está comprendido en la técnica. Las

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) pueden ser manufacturados de una forma convencional, tal como, a manera de ejemplo solamente, por medio de mezcla, disolución, granulación, manufactura de grageas, extrusión, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o compresión, como procesos convencionales.

[0350] Las composiciones farmacéuticas incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII), descritos aquí como ingrediente activo. El ingrediente activo es una forma libre de ácido o libre de base, en una forma salina farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y las composiciones farmacéuticas aquí descritos incluyen el uso de *N*-óxidos, formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. Todos los tautómeros de los compuestos aquí descritos están incluidos dentro del alcance de los compuestos aquí presentados. Adicionalmente, los compuestos descritos aquí abarcan formas no solvatadas así como solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos aquí presentados también se consideran como descritas aquí. Además, las composiciones farmacéuticas incluyen opcionalmente otros agentes, vehículos, adyuvantes tales como preservantes, estabilizantes, agentes de humectación o emulsificación, promotores de solución, sales para la regulación de la presión osmótica, reguladores, y/o otras sustancias terapéuticamente valiosas como agentes medicinales o farmacéuticos.

[0351] Los métodos para la preparación de las composiciones que comprenden los compuestos aquí descritos incluyen la formulación de compuestos con uno o más excipientes o vehículos inertes farmacéuticamente aceptables para formar un sólido, semisólido o líquido. Las composiciones sólidas incluyen, pero no se limitan a, polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sacos y supositorios. Las composiciones líquidas incluyen soluciones en las cuales se disuelve un compuesto, emulsiones que comprenden un compuesto, o una solución que contiene liposomas, micelas o nanopartículas que comprenden un compuesto tal como se divulga aquí. Las composiciones semisólidas incluyen, pero no se limitan a geles, suspensiones y cremas. La forma de las composiciones farmacéuticas aquí descritas incluyen soluciones líquidas o suspensiones, formas sólidas adecuadas para solución o suspensión en un líquido antes de su uso, o tales como emulsiones. Estas composiciones también contienen opcionalmente cantidades menores de sustancias no tóxicas auxiliares, tales como agentes de humectación o emulsificación, agentes de regulación del pH y así sucesivamente.

[0352] En algunas realizaciones, la composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula

(V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) toma de forma ilustrativa la forma de un líquido donde los agentes están presentes en solución, en suspensión o ambos. Típicamente cuando la composición se administra como una solución o una suspensión una primera porción del agente está presente en solución y una segunda porción del agente está presente en forma de partículas, en suspensión en una matriz ilíquida. En algunas realizaciones, una composición líquida incluye una formulación en gel. En otras realizaciones, la composición líquida es acuosa.

[0353] En ciertas realizaciones, la suspensión acuosa útil contiene uno o más polímeros como agentes de suspensión. Los polímeros útiles incluyen polímeros solubles en agua tales como polímeros celulósicos, por ejemplo, hidroxipropil metilcelulosa, y polímeros insolubles en agua tales como polímeros que contienen carboxilo entrecruzado. Ciertas composiciones farmacéuticas aquí descritas comprenden un polímero mucoadhesivo, seleccionado por ejemplo de carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli (metilmetacrilato), poliacrilamida, policarbófilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato de sodio y dextrano.

[0354] Composiciones farmacéuticas útiles también incluyen, opcionalmente, agentes solubilizantes para ayudar en la solubilidad de un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII). El término "agente solubilizante" incluye en general agentes que tienen como resultado la formación de una solución micelar o una solución verdadera del agente. Ciertos surfactantes no iónicos aceptables, por ejemplo, polisorbato 80 son útiles como agentes solubilizantes, como pueden serlo glicoles, poliglicoles oftálmicamente aceptables, por ejemplo, polietilén glicol 400 y éteres de glicol.

[0355] Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más agentes de ajuste del pH o agentes reguladores, incluyendo ácidos tales como ácido acético, bórico, cítrico, láctico, fosfórico y clorhídrico; bases tales como hidróxido de sodio, fosfato de sodio, borato de sodio, citrato de sodio, acetato de sodio, lactato de sodio y tris-hidroximetilaminometano; y reguladores tales como citrato/dextrosa, bicarbonato de sodio y cloruro de amonio. Tales ácidos, bases y reguladores se incluyen en una cantidad requerida para mantener el pH de la composición en un rango aceptable.

[0356] Adicionalmente, composiciones útiles también incluyen, opcionalmente, una o más sales en una cantidad requerida para llevar la osmolalidad de la composición a un rango aceptable. Tales sales incluyen aquellas que contienen cationes de sodio, potasio o amonio, y aniones de cloruro, citrato, ascorbato, borato, fosfato, bicarbonato, sulfato, tiosulfato o bisulfito; sales adecuadas incluyen cloruro de sodio, cloruro de potasio, tiosulfato de sodio, bisulfito de sodio y sulfato de amonio.

[0357] Otras composiciones farmacéuticas útiles incluyen opcionalmente uno o más preservativos para inhibir la actividad microbiana. Preservativos adecuados incluyen sustancias que contienen mercurio tales como merfeno y tiomersal; dióxido de cloro estabilizado; y compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, bromuro de cetiltrimetilamonio y cloruro de cetilpiridinio.

[0358] Aún otras composiciones útiles comprenden uno o más surfactantes para potenciar la estabilidad física o para otros propósitos. Surfactantes no iónicos adecuados incluyen glicéridos de ácidos grasos de polioxoetileno y aceites vegetales, por ejemplo, aceite de castor hidrogenado con polioxoetileno (60); y alquiléteres y alquilfenil éteres de polioxoetileno, por ejemplo, octoxinol 10, octoxinol 40.

[0359] Aún otras composiciones útiles pueden incluir uno o más antioxidantes para potenciar la estabilidad química cuando se requiera. Antioxidantes adecuados incluyen, a manera de ejemplo solamente, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio.

[0360] En ciertas realizaciones, las composiciones en suspensión acuosa se empacan en contenedores de dosis individual no recerrables. Alternativamente, se utilizan contenedores recerrables de dosis múltiples, en cuyo caso es típico incluir un preservativo en la composición.

[0361] En realizaciones alternativas, se emplean otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y emulsiones son ejemplos de vehículos o trasportadores útiles aquí. En ciertas realizaciones, también se emplean solventes tales como *N*-metilpirrolidona. En realizaciones adicionales, los compuestos aquí descritos se administran utilizando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen el agente terapéutico. Diversos materiales de liberación sostenida son útiles aquí. En algunas realizaciones, las cápsulas de liberación sostenida liberan los compuestos durante unas pocas semanas hasta por 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de la proteína.

[0362] En ciertas realizaciones, las formulaciones aquí descritas comprenden uno o más antioxidantes, agentes quelantes de metales, compuestos que contienen tiol y/o otros agentes estabilizantes generales. Ejemplos de tales agentes estabilizantes incluyen, pero no se limitan a: (a) aproximadamente 0.5% hasta aproximadamente 2% p/v de glicerol, (b) aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 1% p/v de metionina, (c) aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 2% p/v de monotioglicerol, (d) aproximadamente 1 mM hasta aproximadamente 10 mM de EDTA, (e) aproximadamente 0.01% hasta aproximadamente 2% p/v de ácido ascórbico, (f) 0.003% hasta aproximadamente 0.02% p/v de polisorbato 80, (g) 0.001% hasta aproximadamente 0.05% p/v de polisorbato 20, (h) arginina, (i) heparina, (j) sulfato de dextrano, (k) ciclodextrinas, (l) polisulfato

de pentosano y otros heparinoides, (m) cationes divalentes tales como magnesio y zinc; o (n) combinaciones de los mismos.

Métodos de dosificación y regímenes de tratamiento

[0363] En una realización, el compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) se utilizan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2. Además, un método para tratar cualquiera de las enfermedades o condiciones aquí descritas en un sujeto que requiere tal tratamiento, involucra la administración de composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de una de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) o un sal farmacéuticamente aceptable, un metabolito farmacéuticamente aceptable, una prodroga farmacéuticamente aceptable, o un solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, en cantidades terapéuticamente efectivas a dicho sujeto.

[0364] En ciertas realizaciones, las composiciones que contienen los compuestos aquí descritos se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya sufre de una enfermedad o condición, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad o condición. Las cantidades efectivas para este uso dependen de la severidad y transcurso de la enfermedad o condición, terapias previas, el estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos, y el juzgamiento del tratamiento por parte del médico. Las cantidades terapéuticamente efectivas se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a, pruebas clínicas de escalamiento de dosis.

[0365] En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos aquí descritos se administran a un paciente susceptible o de otra forma en riesgo de una enfermedad, desorden o condición particular. Tal cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente efectiva". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud del paciente, peso y similares. Cuando se utilizan en un paciente, las cantidades efectivas para este uso dependerán de la severidad y transcurso de la enfermedad, desorden o condición, terapias previas, el estado de salud del paciente y su respuesta a los fármacos, y del juicio del médico tratante.

[0366] En ciertas realizaciones cuando la condición del paciente no mejora, a discreción del doctor la administración de los compuestos se hace crónicamente, esto es, durante un período extendido de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o de otra forma controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o condición del paciente.

[0367] En ciertas realizaciones, cuando el estado de un paciente no mejora, la administración del compuesto se da de forma continua, o alternativamente, la dosis de fármaco que está siendo

administrada puede ser reducida temporalmente o suspendida temporalmente durante una cierta longitud de tiempo (esto es, "una suspensión de fármaco"). En realizaciones específicas, la duración de la suspensión de fármaco está entre 2 días y 1 año, incluyendo a manera de ejemplo solamente, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, 35 días, 50 días, 70 días, 100 días, 120 días, 150 días, 180 días, 200 días, 250 días, 280 días, 300 días, 320 días, 350 días y 365 días. La reducción de dosis durante una suspensión de fármaco solamente a manera de ejemplo, de 10 -100% incluyendo, solo a manera de ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, y 100%.

[0368] Una vez que se ha presentado la mejora de las condiciones del paciente, se administra si es necesario una dosis de mantenimiento. Subsecuentemente, en realizaciones específicas, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas se reducen como una función de los síntomas, hasta un nivel en el cual la enfermedad, desorden o condición mejorada se mantenga. En ciertas realizaciones, sin embargo, el paciente requiere un tratamiento intermitente sobre la base de un plazo largo dependiendo de la recurrencia de los síntomas.

[0369] La cantidad de un agente dado que corresponde a tal cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto en particular, la condición de la enfermedad y su severidad, la identidad (por ejemplo peso) del sujeto o huésped que requiere del tratamiento, pero no obstante puede determinarse de acuerdo con las circunstancias particulares que rodeen el caso, incluyendo, por ejemplo, el agente específico que está siendo administrado, la ruta de administración, la condición que está siendo tratada y el sujeto o huésped que está siendo tratado. En general, sin embargo, las dosis empleadas para un tratamiento de un humano adulto están típicamente en el rango de 0.02-5000 mg por día. En un aspecto, la dosis está en el rango de 1-1500 mg por día, 1-500 mg por día, 1-250 mg por día, o 1-100 mg por día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una dosis individual o en dosis divididas administradas simultáneamente (o durante un período corto de tiempo) o en intervalos apropiados, por ejemplo dos, tres, cuatro o más subdosis por día.

[0370] En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica aquí descrita está en formas de dosificación unitaria adecuadas para administración individual de dosificaciones precisas. En formas de dosificación unitaria, la formulación se divide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas de uno o más compuestos. En realizaciones específicas, la dosificación unitaria está en la forma de un paquete que contiene cantidades discretas de la formulación. Ejemplos no limitantes son tabletas o cápsulas empacadas y polvos en viales o ampollas. Las composiciones en suspensión acuosa se empacan opcionalmente en contenedores de dosis individual no recerrables. Alternativamente, se utilizan contenedores de dosis múltiples recerrables, en cuyo caso es típico incluir un preservativo en la composición. A manera de ejemplo solamente, las formulaciones para inyecciones parentéticas son, en algunas realizaciones,

presentadas en una forma de dosificación unitaria, la cual incluye, pero no se limita a ampollas, o contenedores de dosis múltiples, con un preservativo añadido.

[0371] En una realización, las dosificaciones diarias y apropiadas para el compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) descritos aquí van de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En realizaciones específicas, una dosificación diaria indicada en un mamífero grande, incluyendo, pero no limitándose a, humanos, está en el rango de aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 1000 mg, administrada convenientemente en dosis divididas, incluyendo, pero no limitándose a, hasta cuatro veces al día o en forma de liberación extendida. En ciertas realizaciones, las formas de dosificación unitaria adecuada para administración oral comprende desde aproximadamente 1 a 500 mg de ingrediente activo, desde aproximadamente 1 a 250 mg de ingrediente activo, o desde aproximadamente 1 hasta 100 mg de ingrediente activo. En otras realizaciones, la dosificación diaria o la cantidad de ingrediente activo en la forma de dosificación están por debajo o por encima de los rangos aquí indicados, Con base en un número de variables con respecto a un régimen de tratamiento individual. En diversas realizaciones, las dosificaciones diarias y unitarias alteran dependiendo de un cierto número de variables que incluyen, pero no se limitan a, la actividad del compuesto usado, la condición o enfermedad que está siendo tratada, el modo de administración, los requerimientos del sujeto individual, la severidad de la enfermedad o condición que está siendo tratada, y el juicio del médico.

[0372] La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales regímenes terapéuticos se determina por procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limitándose, a la determinación del LD_{50} (la dosis letal para el 50% de la población) y el ED_{50} (la dosis terapéuticamente efectiva en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre LD_{50} y ED_{50}. En ciertas realizaciones los datos obtenidos a partir de las pruebas en cultivos celulares y estudios en animales se utilizan para la formulación del rango de dosificación diario terapéuticamente efectivo y/o la cantidad de dosificación unitaria terapéuticamente efectiva para uso en mamíferos, incluyendo humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosificación diaria de los compuestos aquí descritos cae dentro de un rango de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con una toxicidad mínima. En ciertas realizaciones, el rango de dosificación diaria y/o la cantidad de dosificación unitaria varía dentro de este rango dependiendo de la forma de dosificación empleado y la ruta de administración utilizada.

Uso de Antagonistas de DP_2 Para Prevenir y/o Tratar Enfermedades o Condiciones Dependientes de PGD_2 o Mediadas por PGD_2

[0373] La terapia de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 está diseñada para modular la actividad de DP_2, DP_1 y/o TP. Tal modulación incluye, en algunas realizaciones, antagonizar la actividad de DP_2. En otras realizaciones, tal modulación incluye antagonizar el DP_2 y el DP_1. Por ejemplo, en una realización se administra un antagonista de DP_2 con el fin de disminuir la señal de transducción iniciada por PGD_2 dentro del individuo.

[0374] De acuerdo con un aspecto, las composiciones y métodos aquí descritos incluyen composiciones y métodos para tratar, prevenir, reversar, detener o hacer más lenta la provisión de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 una vez que se hace clínicamente evidente, o tratar los síntomas asociados con o relacionados a enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, administrando al sujeto un compuesto de uno cualquiera de de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII). En ciertas realizaciones, el sujeto ya tiene una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 en el tiempo de administración, o está en riesgo de desarrollar una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2.

[0375] En ciertos aspectos, la actividad de DP2 en un mamífero es directa o indirectamente modulada por la administración de (al menos una vez) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (VI), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) a un mamífero. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de DP_2. En aspectos adicionales, la actividad de PGD_2 en un mamífero es modulada directa o indirectamente, incluyendo reducción y/o inhibición, mediante la administración de (al menos una vez) una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de un cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), formula (VII), Fórmula (VIII), a un mamífero. Tal modulación incluye, pero no se limita a, reducir y/o inhibir la actividad de DP_2.

[0376] En una realización, la prevención y tratamiento de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 comprende la administración a un mamífero al menos una vez de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de

Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). En realizaciones específicas, el compuesto administrado a un mamífero es un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). En algunas realizaciones se proporciona un método para tratar enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 que incluye, pero no se limitan a, enfermedades y desordenes óseos, enfermedades y desordenes cardiovasculares, enfermedades y desordenes inflamatorios, enfermedades o desordenes inmunológicos, enfermedades y desordenes dermatológicos, enfermedades y desordenes oculares, cáncer y otras enfermedades y desordenes proliferativos, enfermedades y desordenes respiratorios, y enfermedades y desordenes no cancerosos.

[0377] A manera de ejemplo solamente, incluidos en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos hay métodos para tratar enfermedades respiratorias que comprenden administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). A manera de ejemplo, en algunas realizaciones, la enfermedad respiratoria es asma. Otras enfermedades respiratorias incluyen, pero no se limitan a, síndrome de distensión respiratoria en adultos, y asma alérgico (extrínseco), asma no alérgico (intrínseco), asma severo agudo, asma crónico, asma clínico, asma nocturno, asma inducido por alérgenos, asma sensible a la aspirina, asma inducido por el ejercicio, asma neutrofílico, hiperventilación isocápnica, asma de la niñez, asma de los adultos, asma de tos variable, asma ocupacional, asma resistente a los esteroides, asma estacional, rinitis alérgica, respuestas vasculares, choque de endotoxinas, fibrogénesis, fibrosis pulmonar, enfermedades alérgicas, inflamación crónica, y síndrome de distensión respiratoria en adultos.

[0378] A manera de ejemplo solamente, se incluyen en tales métodos de tratamiento métodos para prevenir enfermedades pulmonares obstructivas crónicas administrando al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o composiciones farmacéuticas o medicamentos que incluyan un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). Además, las enfermedades pulmonares obstructivas crónicas incluyen, pero no se limitan a, bronquitis o enfisema crónico hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística.

[0379] A manera de ejemplo solamente, se incluyen en tales métodos de tratamiento métodos para prevenir la secreción mucosa incrementada y/o el edema en una enfermedad o condición que comprende administrar al mamífero al menos una vez una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0380] A manera de ejemplo solamente, se incluyen en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos métodos para prevenir o tratar la vasoconstricción, aterosclerosis y su isquemia del miocardio como secuela, infarto del miocardio, aneurisma aórtico, vasculitis y apoplejía que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0381] A manera de ejemplo solamente, se incluyen en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos métodos para reducir la lesión cardiaca por reperfusión que sigue a la isquemia del miocardio y/o el choque endotóxico que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0382] A manera de ejemplo solamente, incluidos en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos hay métodos para reducir la constricción de los vasos sanguíneos en un mamífero, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), formula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), formula (VIII).

[0383] A manera de ejemplo solamente, incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para disminuir o prevenir un incremento en la presión sanguínea de un mamífero que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o

medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0384] A manera de ejemplo solamente, se incluyen en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos métodos para prevenir o tratar el reclutamiento de eosinófilos y/o basófilos y/o células dendríticas y/o neutrófilos y/o monocitos y/o células T que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0385] A manera de ejemplo solamente, incluidos en los métodos de prevención/tratamiento aquí descritos hay métodos para la prevención o tratamiento de remodelación, perdida o ganancia de hueso, incluyendo enfermedades o condiciones tales como a manera de ejemplo, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Paget, cáncer y otras enfermedades que comprenden administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0386] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir la inflamación ocular y la conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis vernal, y conjuntivitis papilar que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0387] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir la otitis, otitis media que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII)).

[0388] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir desórdenes CNS que comprende administrar al menos

una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). Los desórdenes CNS incluyen, pero no se limitan, a esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Alzheimer, apoplejía, isquemia cerebral, isquemia retinal, disfunción cognitiva postquirúrgica, migraña, dolor periférico por neuropatía/neuropático, lesión de la médula espinal, edema cerebral y lesiones en la cabeza.

[0389] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para el tratamiento de cáncer que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). El tipo de cáncer puede incluir, pero no se limita a, cáncer pancreático y otros tumores sólidos o hematológicos.

[0390] A manera de ejemplo solamente, incluidos en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir o reducir las oportunidades de choque endotóxico y choque séptico que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII) o puna composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), o Fórmula (VIII).

[0391] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir, tratar o aliviar artritis reumatoide y osteoartritis que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0392] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir enfermedades gastrointestinales incrementadas, o reducir sus incidencias, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula

(III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). Tales enfermedades gastrointestinales incluyen, a manera de ejemplo solamente, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), colitis y enfermedad de Crohn.

[0393] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para prevenir la reducción o tratamiento de inflamación y/o prevención, reducción de las incidencias o tratamiento de rechazo a transplantes agudo crónico (incluyendo cualquier anormalidad vascular asociada con rechazo agudo crónico) o prevenir o tratar tumores o acelerar la curación de heridas que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0394] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para la prevención o tratamiento de rechazo o disfunción en un órgano o tejido transplantado que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0395] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para tratar el dolor que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0396] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para tratar respuestas inflamatorias de la piel que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII). Tales respuestas inflamatorias de la piel incluyen, a manera de ejemplo, soriasis, dermatitis, dermatitis por contacto, eczema, urticaria, rosácea, curación de heridas y cicatrices. En otro aspecto hay métodos para reducir lesiones

soriáticas en piel, articulaciones u otros tejidos u órganos, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0397] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para el tratamiento de cistitis, incluyendo, por ejemplo, cistitis intersticial, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0398] A manera de ejemplo solamente, incluido en los métodos de prevención/tratamiento descritos aquí hay métodos para el tratamiento de fiebre mediterránea familiar, que comprende administrar al menos una vez al mamífero una cantidad efectiva de al menos un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluye un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII).

[0399] En un aspecto, los compuestos de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) se utilizan en el tratamiento de enfermedades, desórdenes o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 tal como se describe aquí. En un aspecto, los compuestos de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) son antagonistas de PGD_2. En un aspecto, los compuestos de la Fórmula (I) exhiben una actividad moduladora despreciable sobre los receptores de CETP y/o PPAR. Los ensayos con CETP son bien conocidos ((Epps *et al.Chem. Phys. Lipids*. 77, 51-63, 1995). Los ensayos PPAR son conocidos (Ejemplo 48 de US 2006/0058301).

Tratamientos de combinación

[0400] En ciertos casos, es apropiado administrar al menos un antagonista de DP_2 descrito aquí, en combinación con otro agente terapéutico. A manera de ejemplo solamente, si uno de los efectos laterales experimentados con un paciente al recibir algunos de los compuestos aquí descritos es la inflamación, entonces puede ser apropiado administrar un agente aintiinflamatorio en combinación con el agente terapéutico inicial. O, en una realización, la efectividad terapéutica de uno de los compuestos aquí descritos se potencia mediante la administración de un adyuvante (Esto es, por si

mismo el adyuvante puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global del paciente es potenciado). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente se incrementa mediante la administración de uno de los compuestos aquí descritos con otro agente terapéutico (lo cual también incluye un régimen terapéutico) que también tenga un beneficio terapéutico. En una realización específica, el beneficio terapéutico del tratamiento del asma administrando al menos uno de los compuestos aquí descritos se incrementa también proveyendo al paciente con otros agentes terapéuticos o terapias para el asma. En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, desorden o condición que está siendo tratada, el beneficio global experimentado por el paciente puede simplemente ser aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

[0401] En ciertas realizaciones, las dosificaciones terapéuticamente efectivas diferentes de los compuestos aquí divulgados se utilizarán en formulaciones de composiciones farmacéuticas y/o en regímenes de tratamiento cuando los compuestos aquí divulgados son administrados en combinación con uno o más agentes adicionales, tal como un fármaco terapéuticamente efectivo adicional, un adyuvante o similares. Las dosificaciones terapéuticamente efectivas de fármacos y otros agentes para su uso en regímenes de tratamientos de combinación pueden determinarse por medios similares definidos más arriba para los compuestos activos mismos. Además, los métodos para prevención/tratamiento aquí descritos abarcan el uso de dosificación metronómica, esto es, proveyendo dosis más frecuentes, más bajas con el fin de minimizar los efectos tóxicos laterales. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los cuales la administración de un antagonista DP_2 aquí descrito se inicia antes de, durante, o después del tratamiento con un segundo agente descrito más arriba, y continúa hasta cualquier momento del tratamiento con el segundo agente o después de la terminación del tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamientos en los cuales un antagonista DP_2 aquí descrito y el segundo agente que está siendo utilizado en combinación son administrados simultáneamente o en diferentes momentos y/o a intervalos decrecientes o crecientes durante el período de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye adicionalmente tratamientos periódicos que se inician y se detienen en diversos momentos para ayudar con el manejo clínico del paciente. Por ejemplo, en una realización, un antagonista de DP_2 aquí descrito en el tratamiento de combinación se administra semanalmente al inicio del tratamiento, disminuyendo hasta una frecuencia bisemanal, y disminuyendo adicionalmente según sea apropiado.

[0402] Se proveen aquí composiciones y métodos para terapia de combinación. De acuerdo con un aspecto, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas se utilizan para tratar condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2. De acuerdo con otro aspecto, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas se utilizan para tratar enfermedades respiratorias (por ejemplo

asma), donde se indica el tratamiento con un antagonista de DP_2 y para inducir la broncodilatación en un sujeto. En una realización, las composiciones farmacéuticas aquí descritas se utilizan para tratar las vías aéreas o las enfermedades de inflamación nasal tales como asma y rinitis.

[0403] En una realización, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas se utilizan para tratar un sujeto que sufre de un desorden vascular originado por una inflamación. En una realización, las composiciones farmacéuticas aquí divulgadas se utilizan para tratar enfermedades de inflamación de la piel tales como dermatitis atópica.

[0404] En ciertas realizaciones, las terapias de combinación aquí descritas se utilizan como parte de un régimen de tratamiento específico que pretende proveer un efecto benéfico desde la coacción de una DP_2 descrita aquí y un tratamiento concurrente. Se entiende que el régimen de dosificación para tratar, prevenir o mejorar la condición para la cual se busca alivio, se modifica de acuerdo con una variedad de factores. Estos factores incluyen el tipo de desorden respiratorio y el tipo de broncoconstricción o inflamación del cual sufre el sujeto, así como de la edad, peso, sexo, dieta y condición médica del sujeto. Así, en algunos casos, el régimen de dosificación realmente empleado varía, y en algunas realizaciones, se desvía de los regímenes de dosificación establecidos aquí.

[0405] Para las terapias de combinación aquí descritas, las dosificaciones de los compuestos coadministrados varían dependiendo del tipo de codroga empleada, del fármaco específico empleado, de la enfermedad o condición que está siendo tratada y así sucesivamente. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más agentes biológicamente activos, el compuesto aquí provisto es administrado bien de forma simultánea con el o los agentes biológicamente activos, o secuencialmente. Si se administra secuencialmente, el médico responsable decide sobre la secuencia apropiada de administración de proteínas en combinación con el o los agentes biológicamente activos.

[0406] En terapias de combinación, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos aquí descritos, se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los agentes terapéuticos múltiples son, a manera de ejemplo solamente, provistos en una forma individual, unificada o en formas múltiples (por ejemplo, como una píldora individual o como dos píldoras separadas). En una realización, uno de los agentes terapéuticos se da en dosis múltiples, y en otra, dos (o más si están presentes) se dan como dosis múltiples. En algunas realizaciones de administración no simultánea, el tiempo entre las dosis múltiples varía desde más de cero semanas hasta menos de cuatro semanas. Además, los métodos de combinación, composiciones y formulaciones no se limitan al uso de solamente dos agentes; también se prevé el uso de combinaciones terapéuticas múltiples.

[0407] En realizaciones adicionales, los antagonistas de DP_2 aquí descritos se utilizan en combinación con procedimientos que proporcionan beneficios adicionales o sinérgicos al paciente.

A manera de ejemplo solamente, se espera que los pacientes encuentren beneficio terapéutico y/o profiláctico en los métodos aquí descritos, donde los antagonistas DP_2 descritos aquí, y/o combinaciones con otros agentes terapéuticos se combinan con pruebas genéticas para determinar si el individuo es un portador de un gen mutante que sea conocido por estar correlacionado con ciertas enfermedades o condiciones.

[0408] El antagonista de DP_2 aquí descrito, y las terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la presencia de una enfermedad o condición, y el tiempo de administración de la composición que contiene un compuesto varía. Así, en una realización, los compuestos descritos aquí son utilizados como profilácticos y son administrados de forma continua a sujetos con una propensión a desarrollar condiciones o enfermedades con el fin de prevenir la presencia de la enfermedad o condición. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después de la aparición de los síntomas. La administración de los compuestos se inicia dentro de las primeras 48 horas de la aparición de los síntomas, preferiblemente dentro de las primaras 48 horas de la aparición de los síntomas, más preferiblemente dentro de las primeras 6 horas de la aparición de los síntomas, y lo más preferiblemente dentro de las 3 horas siguientes a la aparición de los síntomas. La administración inicial se lleva a cabo mediante cualquier ruta práctica, tal como, por ejemplo, por inyección intravenosa, una inyección de bolus, infusión durante 5 minutos hasta aproximadamente 5 horas, una píldora, una cápsula, un parche transdérmico, administración bucal y similares, o combinaciones de los mismos. En realizaciones específicas, un compuesto aquí descrito se administra tan pronto como la aparición de una enfermedad o condición se detecte o sospeche, y durante una longitud de tiempo necesaria para el tratamiento o al enfermedad, tal como por ejemplo, desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 meses. En algunas realizaciones, la longitud requerida para el tratamiento efectivo varía, y la longitud del tratamiento se ajusta para acomodarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto aquí descrito o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 5 años, o desde aproximadamente 1 mes hasta aproximadamente 3 años.

[0409] A manera de ejemplo, las terapias que combinan los antagonistas de DP_2 descritas aquí con inhibidores de síntesis de PGD_2 o antagonistas receptores de PGD_2, bien actuando en el mismo o en otros puntos en el camino de síntesis del PGD_2, se abarcan aquí para tratar enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2. Además, a manera de ejemplo, se abarcan aquí terapias que combinan antagonistas de DP_2 aquí descritos con inhibidores de la inflamación para tratar enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2.

[0410] En otras realizaciones aquí descritas, los métodos para tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluyen la administración a un

paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con cualquier agente antiinflamatorio, pero no limitándose a, fármacos antiinflamatorios no esteroidales (NSAIDs) y corticosteroides (glucocorticoides). Los agentes antiinflamatorios incluyen pero no se limitan a, artrotec, mesalamina, auralglan, sulfasalazina, daipro, etodolac, ponstan, y solumedrol; agentes no esteroidales antiinflamatorios; corticosteroides; y moduladores de la ruta del leucotrienos (por ejemplo montelucast, ziluetón).

[0411] A manera de ejemplo solamente, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por eosinofilia pulmonar e hiperrespuesta de las vías respiratorias. En pacientes con asma, el PGD_2 se libera a partir de los mastocitos, eosinófilos y basófilos. El PGD_2 se involucra con la contracción de los músculos lisos de las vías respiratorias, un incremento en la permeabilidad vascular y en secreciones mucosas, y se ha reportado que atrae y activa las células inflamatorias en las vías respiratorias de los asmáticos. Así, en otra realización aquí descrita, los métodos para tratar las enfermedades respiratorias incluyen administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con un agente antiinflamatorio.

[0412] Los NSAIDs incluyen, pero no se limitan a: aspirina, ácido salicílico, ácido gentísico, salicilato de colina magnesio, salicilato de colina, salicilato de magnesio, salicilato de sodio, difluonisal, carprofén, fenoprofén, fenoprofén calcio, fluorodiprofén, ibuprofeno, quetoprofeno, nabutoni, quetolorac, quetolorac trometamina, naproxeno, oxaprocina, diclofenac, etodolac, indometacina, sulindac, tolmentina, meclofenamato, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero no limitándose a, celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

[0413] Los corticosteroides incluyen, pero no se limitan a: betametazona (Celestona), prednisona (Deltasona), alclometasona, aldosterona, amcinonide, beclometasona, betametasona, budesonide, ciclesonide, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, desoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, fluclorolona, fludrocortisona, fludroxicortide, flumetasona, flunisolide, fluocinolona acetonida, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocortal, halcinonide, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, y ulobetasol.

[0414] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluyen administración a un paciente

de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con NSAIDs y donadores de NO o NSAIDs e inhibidores de la bomba de protones.

[0415] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluye la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con otros antagonistas del receptor de PGD_2 que incluyen, pero no se limitan a, antagonistas de receptor de DP_1 y antagonistas del receptor de TP. En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluye administrar a un paciente compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con un antagonista de receptor de DP_1. Los antagonistas de receptor de DP_1 incluyen, pero no se limitan, a BWA868C (Sharif et al., Br. J. Pharmacol., 2000 Nov;131(6):1025-38), MK-0524 (Sturino et al, J. Med. Chem., 2007, 50, 794-806 and Cheng et al, PNAS, 2006 Apr 25;103(17):6682-7.) y S-5751 (Arimura et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2001 Aug; 298(2):411-9). Para algunos pacientes, la formulación a métodos más apropiados de uso de tales tratamientos de combinación dependen del tipo de desorden dependiente de PGD_2 o mediado por PGD_2, el periodo de tiempo en el cual el antagonista de DP_2 actúa para tratar el desorden y/o el periodo de tiempo en el cual el antagonista de receptor DP_1 actúa para prevenir la actividad del receptor de DP_1. A manera de ejemplo solamente, algunas realizaciones aquí descritas proporcionan para tal combinación tratamientos que se utilizan para tratar un paciente que sufre de desordenes respiratorios tales como asma y rinitis.

[0416] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluyen la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con un antagonista de receptor de TP. Los antagonistas de receptor de TP incluyen, pero no se limitan a, Ramatroban("Bayer™"), GR32191 (Beasley *et al., J. Appl. Physiol.*, 1989 Apr;66(4):1685-93), ICI192605 (Boersma *et al., Br. J. Pharmacol.*, 1999 Dec;128(7):1505-12) y derivados o análogos de los mismos. Tales combinaciones pueden utilizarse para tratar desordenes dependientes de PGD_2 o mediados por PGD_2, incluyendo desordenes respiratorios.

[0417] En una realización, la coadministración de un antagonista del receptor de DP_2 con antagonista del receptor de DP_1 o un antagonista del receptor TP tiene un beneficio terapéutico sobre y por encima del beneficio derivado de la administración bien sea de un antagonista de DP_2, un antagonista de DP_1 o un antagonista de TP solos. En el caso de que la inhibición sustancial de la actividad del PGD_2 tenga efectos indeseados, la inhibición parcial de esta ruta a través del mejoramiento de los efectos de los agonistas proinflamatorios combinados con el bloque del receptor de DP_1, de receptor TP y/o de receptor DP_2 puede proporcionar beneficios terapéuticos sustanciales particularmente para enfermedades respiratorias.

[0418] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como desordenes proliferativos, incluyendo cáncer, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos una agente adicional seleccionado, solamente a manera de ejemplo, entre alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetoximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorobicina/doxorobicina, idarobicina, irinotecan, fludarabina, 5-flouracil, gemtuzumab, metotrexato, Paclitaxel™, taxol, temozolimida, tioguanina o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de hormonas liberadoras de guanadotropina, interferones tales como alfa interferón, mostaza de nitrógeno tales como busalfán o mefalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoina, inhibidores de la topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de la tirosina quinasa tales como gefinitinib o imatinib, o agentes para tratar señales o síntomas inducidos por tales terapias incluyendo alopurinol, filgrastin, granisetron/ondasetron/palonosetron, dronabinol.

[0419] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de órganos o tejidos o células transplantados, comprenden la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, a manera de ejemplo únicamente, de azatioprina, un corticoesteroide, ciclofosfamida, ciclosporina, dacloximab, micofenolato, mofetil, OKT3, rapamicina, tacrolimus, timoglobulina.

[0420] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como aterosclerosis, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado, a manera de ejemplo solamente, de entre inhibidores de la HMG-CoA reductasa (por ejemplo, estatinas en sus formas ácidas lactonizadas o dihidroxi abiertas y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyendo pero no limitándose a lovastatina; sinvastatina; sinvastatina abierta en dihidroxi, particularmente las sales de amonio o calcio de las mismas; prabastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; fluastatina, particularmente la sal de sodio de la misma; atorvastatina, particularmente la sal de calcio de la misma; nisvastatina, también denominada como NK-104; rosuvastatina); agentes que tienen tanto efectos alteradores de los lípidos como otras actividades farmacéuticas; inhibidores de la HMG-CoA sintasa inhibidores de la absorción del colesterol tal como ezetimibe; inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), por ejemplo JTT-705 y CP529, 414; inhibidores de la escualeno epoxidasa; inhibidores de la escualeno sintetasa (también conocidos como inhibidores de la

escualeno sintasa); acil-coenzima A: inhibidores de la colesterol aciltrasferasa (ACAT) incluyendo inhibidores selectivos de ACAT-1 o ACAT-2 así como inhibidores duales de ACAT-1 y -2; inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (MTP); probucol; niacina; secuestrantes de ácidos biliares; inductores de los receptores de LDL (lipoproteína de baja densidad); inhibidores de la agregación de plaquetas, por ejemplo antagonistas de los receptores de glicoproteína IIb/IIIa fibrinógeno y aspirina; agonistas del receptor gama activado proliferador del peroxisoma humano (PPARγ), incluyendo los compuestos denominados comúnmente como glitazonas como por ejemplo troglitazona, pioglitazona y rosiglitazona incluyendo aquellos compuestos incluidos dentro de la clase estructural conocida como tiazolidindionas así como aquellos agonistas de PPARγ fuera de la clase estructural tiazolidindiona; agonistas de PPARα tales como clofibrato, fenofibrato incluyendo fenofibrato micronizado, y gemfibrozil; agonistas de PPAR duales α/γ tales como 5-[(2,4-dioxo-5-tiazolidinil)metil]-2-metoxi-N-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-benzamida, conocido como KRP-297; vitamina B6 (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de la misma tal como la sal de HCl; vitamina B12 (también conocida como cianocobalamina); ácido fólico o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo tal como la sal de sodio y la sal de metilglucamina; vitaminas antioxidantes tales como vitaminas C y E y beta caroteno; bloqueadores beta; antagonistas de angiotensina II tales como losartan; inhibidores de la enzima de conversión se angiotensina tales como enalapril y captopril; bloqueadores de los canales de calcio tales como nifedipina y dialtiazam; antagonistas endoteliales; agentes que potencian la expresión genética de ABC1; ligandos de FXR y LXR incluyendo tanto inhibidores como agonistas; compuestos de bifosfonato tales como alendronato de sodio; e inhibidores de la ciclooxigenasa-2 tales como rofecoxib y selecoxib.

[0421] En otra realización descrita aquí, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de la apoplejía, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos aquí en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, a manera de ejemplo solamente, inhibidores de COX-2; inhibidores de la óxido nítrico sintasa, tales como N-(3-(aminometil)bencil)acetamidina; inhibidores de la Rho quinasa, tales como fasudil. Antagonistas del receptor angiotensión II tipo-1, que incluyen candesartan, losartan, ibersartan, eprosartan, telmisartan, balsartan; inhibidores del glicógeno sintasa quinasa; bloqueadores de los canales de sodio calcio, incluyendo crobenitina; inhibidores de la p38 MAP quinasa, incluyendo SKB 239063; inhibidores de la tromboxano AX-sintetasa incluyendo isbogrel, ozagrel, ridogrel y dazoxibel; estatinas (inhibidores de la HMG CoA reductasa), incluyendo lovastatina, simvastatina, simvastatina con dihidroxido abierto en ácido, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, nisvastatina y rosuvastatina; neuroprotectores, incluyendo limpiadores de radicales libres, bloqueadores de

canales de calcio, antagonistas excitadores de aminoácidos, factores de crecimiento, antioxidantes tales como edaravone, vitamina C, TROLOX™, citicolina y miniciclina e inhibidores reactivos de astrocitos, tales como el ácido (2R)-2-propiloctanoico; bloqueadores de beta adrenérgicos, tales como propanolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, metropolol, atenolol, esmolol y acebutolol; agonistas de receptor de NMDA, incluyendo memantina; antagonistas de NR2B, tales como traxoprodil; agonistas de 5-HT1A; antagonistas de receptor de fibrilinogeno de plaquetas incluyendo tirofiban y lamifiban; inhibidores de trombina; antitrombóticos, tales como argatrobán. Agentes antihipertensivos tales como enalapril; vasodilatadores, tales como ciclandelato; antagonistas de nociceptin; antagonistas de DPIV; inhibidores de CETP; agonistas de GABA 5 inversa; y moduladores receptores de andrógenos selectivos.

[0422] En otra realización aquí descrita los métodos para tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de fibrosis pulmonar, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, solamente a manera de ejemplo, agentes antiinflamatorios, tales como corticosteroides, azatriopina o ciclofosmamida.

[0423] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de cistitis intersticial comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos descritos aquí en combinación con al menos un agente seleccionado de, solamente a manera de ejemplo, dimetilsulfóxido, omalizumab y polisulfato de pentosano.

[0424] En otra realización aquí descrita, los métodos para el tratamiento de enfermedades o condiciones dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de desordenes del hueso, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, a manera de ejemplo solamente, minerales, vitaminas, bisfosfonatos esteroides anabólicos, hormona paratiroides o análogos, e inhibidores de la captesina K.

[0425] En aún otra realización aquí descrita, los métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de desordenes respiratorios (por ejemplo, asma, COPD y rinitis) comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente respiratorios. Los agentes respiratorios incluyen, pero no se limitan a, broncodilatadores (por ejemplo agentes simpatomiméticos y derivados de xantina), antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de la formación de leucotrieno, moduladores de leucotrieno, descongestionantes nasales, y enzima respiratorias, surfactantes para los pulmones, antihistaminas

(por ejemplo mepiramina pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfeniramina, bronfeniramina, triprolidina, cetiriziana, ciclizina, clorciclizina, hidrocizina, meclicizina, loratidiana, desloratidina, prometazina, alimemazina, (trimeprazina), ciproheptadina, acetadina, quetotifén, acrivastina, astemizol, citirizina, mizolastina, terfenadina, acelastina, levocabastina, Olopatadina, levocetirizina, fexofenadina), mucolíticos, corticoesteroides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antitusivos, analgésicos, expectorantes, albuterol, efedrina, epinefrina, fomoterol, metaproterenol, terbutalina, budesonide, cicloesonide, dexametasona, flunisolide, fruticasona, propionato, triamcinolona acetonido, ipratropion bromuro, seudoefedrina, teofilina, montelucast, zafirlucast, panlucast, tunulucast, ambrisentan, bonsentan, erasentan, sixtasentan, tezosentan, iloprost, treprostinil, pirfenidona, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP, inhibidores de 5-LO, antagonistas del receptor de BLT1 y antagonistas del receptor de BLT2.

[0426] En una realización específica aquí descrita, los métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de asma y/o COPD, comprende la administración a un paciente de agentes antiinflamatorios. En ciertas realizaciones, los métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de asma y/o COPD, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, pero no limitándose a, epinefrina, isoproterenol, orciprenalina, broncodilatadores, glucocorticoides, modificadores de leucotrieno, estabilizadores de mastocitos, xantinas, anticolinérgicos, agonistas de β-2, inhibidores de FLAP, moduladores de FLAP o inhibidores de 5-LO. Los agonistas de β-2 incluyen, pero no se limitan a, agonistas de β-2 de acción corta (por ejemplo, salbutamol (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol y mesilato de bitolterol) y agonistas de β-2 de larga acción (por ejemplo, salmeterol, formoterol, bambuterol y clenbuterol). Los inhibidores de FLAP y/o los moduladores de FLAP incluyen, pero no se limitan a, ácido 3-[3-tert-butilsulfanil-1-[4-(6-metoxi-piridín-3-il)-bencil]-5-(piridín-2-ilmetoxi)-1H-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, ácido 3-[3-*tert*-butilsulfanil-1-[4-(6-etoxi-piridín-3-il)-bencil]-5-(5-metil-piridín-2-ilmetoxi)-1*H*-indol-2-il]-2,2-dimetil-propiónico, MK-886, MK-0591, DG-031 (BAY-x1005) y compuestos encontrados en US 2007/0225285, US 2007/0219206, US 2007/0173508, US 2007/0123522 y US 2007/0105866 (cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia). Los glucocorticoides incluyen, pero no se limitan a, beclometasona, budesonide, ciclesonide, fluticasona y mometasona. Los anticolinérgicos incluyen, pero no se limitan a, ipratropium y tiotropium. Los estabilizadores de mastocitos incluyen, pero no se limitan a, cromoglicato y nedocromil. Las xantinas incluyen, pero no se limitan a, aminofilina, teobromina y teofilina. Los antagonistas de leucotrieno incluyen, pero no se limitan a, montelucast, tomelucast, pranlucast y zafirlucast. Los inhibidores de 5-LO

incluyen, pero no se limitan a, zileutón, VIA-2291 (ABT761), MK-0633, CJ-13,610 (PF-4191834), AZ-4407 y ZD-2138 y compuestos encontrados en US 2007/0149579, WO2007/016784.

[0427] En otra realización específica aquí descrita, los métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2, tales como la terapia de rinitis, comprende la administración a un paciente de compuestos, composiciones farmacéuticas, o medicamentos aquí descritos en combinación con al menos un agente adicional seleccionado de, solamente a manera de ejemplo, antihistaminas, antagonistas de leucotrienos, corticosteroides y descongestionantes. Los antagonistas de leucotrienos incluyen , pero no se limitan a, montelucast, tomelucast, pranlucast y zafirlucast.

[0428] En otro aspecto, los métodos para tratar condiciones o enfermedades dependientes de PGD_2 o mediadas por PGD_2 incluyen la administración de un antagonista de PGD_2 descrito aquí en combinación con otros agentes para tratar enfermedades o condiciones respiratorias. Los agentes terapéuticos utilizados en el tratamiento de condiciones y desórdenes respiratorios, tales como, pero no limitándose a asma, incluyen: glucocorticoides, tales como, ciclesonide, beclometasona, budesonide, flunisolide, fluticasona, mometasona, y triamcinolona; modificadores de leucotrieno, tales como, montelucast, zafirlucast, pranlucast, y zileuton; estabilizadores de mastocitos, tales como, cromoglicato (cromolina), y nedocromil; antimuscarínicos/anticolinérgicos, tales como, ipratropium, oxitropium, y tiotropium; metilxantinas, tales como, teofilina y aminofilina; antihistaminas, tales como, mepiramina (pirilamina), antazolina, difenhidramina, carbinoxamina, doxilamina, clemastina, dimenhidrinato, feniramina, clorfenamina (clorfeniramina), dexclorfenamina, bromfeniramina, triprolidina, ciclizina, clorciclizina, hidroxizina, meclizina, prometazina, alimemazina (trimeprazina), ciproheptadina, azatadina, cetotifén, acrivastina, astemizol, cetirizina, loratadina, mizolastina, terfenadina, fexofenadina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina; omalizumab, un bloqueador de IgE; agonistas del receptor beta2-adrenérgico, tales como: agonistas de receptor beta2-adrenérgico de actuación corta, tales como, salbutamole (albuterol), levalbuterol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, bitolterol mesilato; y agonistas del receptor beta2-adrenérgico de larga duración, tales como, salmeterol, formoterol, bambuterol.

[0429] En un aspecto, los antagonistas de DP_2 descritos aquí son administrados en combinación con uno o más agentes utilizados para tratar asma, incluyendo, pero no limitándose a: inhaladores de combinación (inhalación oral de fluticasona y salmeterol (por ejemplo Advair)); agonistas de Beta-2 inhalados (inhalador de albuterol; solución para nebulizador de albuterol; formoterol; isoproterenol para inhalación oral; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación de aerosol de salmeterol; inhalación de polvo de salmeterol; inhalador de terbutalina); corticosteroides inhalados (inhalación oral de beclometasona; solución

J26

para inhalación de budesonide; inhalador de budesonide; inhalación oral de flunisolide; aerosol para inhalación de fluticasona; polvo para inhalación oral de; polvo para inhalación de mometasona; inhalación oral de triamcinolona); modificadores de leucotrieno (montelucast; zafirlucast; pranlucast; tomelucast; zileutón); estabilizadores de mastocitos (inhalador de cromolina; inhalación oral de nedocromil); anticuerpos monoclonales (omalizumab); agonistas de Beta-2 orales (jarabe oral de albuterol; tabletas orales de albuterol; metaproterenol; terbutalina); broncodilatadores (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

[0430] En un aspecto, los antagonistas de DP_2 descritos aquí se administran en combinación con uno o más agentes utilizados para tratar alergias, incluyendo, pero no limitándose a: antihistaminas y combinaciones de descongestionantes (cetirizina y seudoefedrina; desloratadina y seudoefedrina ER; fexofenadina y seudoefedrina; loratadina y seudoefedrina); antihistaminas (aspersol nasal de azelastina; bromfeniramina; bromfeniramina suspensión oral; carbinoxamina; cetirizina; clorfeniramina; clemastina; desloratadina; dexclorfeniramina ER; jarabe oral de dexclorfeniramina; difenhidramin oral; fexofenadina; loratadina; prometazina); descongestionantes (seudoefedrina); modificadores de leucotrieno (montelucast; montelucast gránulos); anticolinérgicos nasales (ipratropium); corticosteroides nasales; (beclometasona para inhalación nasal; budesonide como inhalador nasal; flunisolide para inhalación nasal; fluticasona para inhalación nasal; mometasona para aspersión nasal; triamcinolona para inhalación nasal; triamcinolona para aspersión nasal); descongestionantes nasales (fenilefrina); estabilizadores de mastocitos nasales (aspersor nasal de cromolina).

[0431] En un aspecto, los antagonistas de DP_2 aquí descritos se administran en combinación con uno o más agentes utilizados para tratar enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (COPD), incluyendo, pero no limitándose a: anticolinérgicos (bromuro de ipratropium para inhalación oral); inhaladores de combinación (albuterol e ipratropium (por ejemplo, Combivent, DuoNeb); inhalación oral de fluticasona y salmeterol (por ejemplo Advair)); corticosteroides (tabletas de dexametasona; acetato de fludrocortisona; tabletas de hidrocortisona; metilprednisolona; prednisolona líquida; prednisolona oral; triamcinolona oral); agonistas de Beta-2 inhalados (inhalador de albuterol; solución para nebulizador de albuterol; formoterol; inhalación oral de isoproterenol; levalbuterol; inhalación de metaproterenol; inhalación oral de acetato de pirbuterol; inhalación por aerosol de salmeterol; inhalación de salmeterol en polvo; inhalador de terbutalina); Corticosteroides inhalados (beclometasona para inhalación oral; solución para inhalación de budesonide; inhalador de budesonide; inhalación oral de flunisolide; aerosol para inhalación de fluticasona; polvo de fluticasona para inhalación oral ; inhalación oral de triamcinolona); mucolíticos (guaifenesina); agonistas de Beta-2 orales (jarabe oral de albuterol; tabletas orales de albuterol; metaproterenol; terbutaline); broncodilatadores (aminofilina; oxtrifilina; teofilina).

[0432] En una realización, los antagonistas de DP_2 descritos aquí se administran a un paciente en combinación con corticosteroides inhalados.

[0433] En una realización, los antagonistas de DP_2 descritos aquí se administran a un paciente en combinación con agonistas de receptor beta2-adrenérgico. En una realización, los antagonistas de DP_2 descritos aquí son administrados a un paciente en combinación con agonistas del receptor beta2-adrenérgico de corta actuación. En una realización, los antagonistas de DP_2 descritos aquí son administrados a un paciente en combinación con agonistas del receptor beta2-adrenérgico de larga duración.

[0434] Tal como se discutió aquí, la administración de compuestos de cualquiera de la Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) se designa para anatagonizar la actividad de DP_2. Por ejemplo, en realizaciones específicas, la administración de un inhibidor de DP_2 disminuye la señal de transducción iniciada por el PGD_2 dentro del individuo.

[0435] Así, de acuerdo con un aspecto, los métodos aquí descritos incluyen el diagnóstico o determinación de si un paciente sufre o no de una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 administrando al sujeto un compuesto de una cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) o una composición farmacéutica o medicamento que incluya un compuesto de uno cualquiera de Fórmula (I), Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), Fórmula (V), Fórmula (VI), Fórmula (VII), Fórmula (VIII) y determinar si el paciente responde o no al tratamiento.

Kits/ Artículos de Manufactura

[0436] Para su uso en aplicaciones terapéuticas aquí descritas, se describen también aquí kits y artículos de manufactura. Tales kits pueden comprender un vehículo, empaque o contenedor que está compartimentalizado para recibir uno o más contenedores tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los contenedores uno de los elementos separados que se va a utilizar en un método descrito aquí. Contenedores adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los contenedores se forman a partir de cualquier material aceptable incluyendo, por ejemplo, vidrio o plástico.

[0437] Por ejemplo, el contenedor o contenedores puede comprender uno o más compuestos aquí descritos, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente tal como se describe aquí. El contenedor o contenedores tiene opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo el contenedor puede contener una bolsa de solución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica.). Tales kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta de identificación o instrucciones relativas a su uso en los métodos aquí descritos.

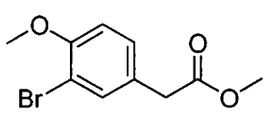
[0438] Un kit comprenderá típicamente uno o más contenedores adicionales, cada uno con uno o más de diversos materiales (reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivo) deseable desde un punto de vista comercial y del usuario para el uso de un compuesto aquí descrito. Ejemplos no limitantes de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas, vehículo, paquete, contenedor, etiquetas para vial y/o tubo que listan los contenidos y/o instrucciones de uso, e insertos en el paquete con instrucciones de uso. También se incluirá típicamente un juego de instrucciones.

[0439] Una etiqueta puede estar sobre o asociada con el contenedor. Una etiqueta puede estar sobre un contenedor cuando las letras, números u otras características que forman la etiqueta están unidas, moldeadas o grabadas en el contenedor mismo; una etiqueta puede ser asociada con un contenedor cuando está presente dentro de un receptáculo o vehículo que también mantenga el contenedor, esto es, un inserto de empaque. Una etiqueta puede ser utilizada para indicar que los contenidos deben ser usados para aplicaciones terapéuticas específicas. La etiqueta también puede indicar direcciones para uso de los contenidos, tales como en los métodos aquí descritos.

EJEMPLOS

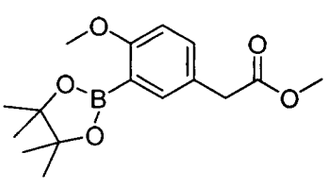
[0440] Estos ejemplos se presentan para propósitos ilustrativos solamente y no para limitar el alcance de las reivindicaciones presentadas aquí. En los siguientes ejemplos, M+H (o M+23) se refiere a datos de espectrometría de masas que fueron obtenidos, donde M representa el pico del ión molecular.

Ejemplo 1: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético (Compuesto 1-1)



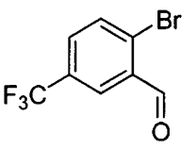
Etapa 1: ácido (3-Bromo-4-metoxi-fenil)- acético metil éster

[0441] A ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético (5.226g, ^{21}.32mmol) en MeOH (52mL) se añadió cloruro de tionilo (3.1mL, 42.65mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue concentrada y luego diluida con CH_2Cl_2 y NaOH acuoso 1N. La capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



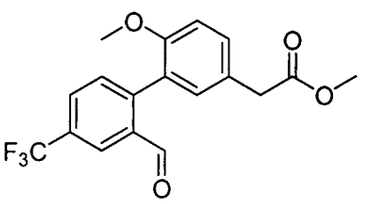
Etapa 2: ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster

[0442] ácido (3-Bromo-4-metoxi-fenil)-acético metil éster (5.1g, 19.68mmol), bis(pinacolato)diboro (6.54g, 25.59mmol), y acetato de potasio (5.80g, 59.05mmol) se combinaron en DMF (100mL) bajo N_2. La solución fue purgada con N_2, y luego se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.805g, 0.98mmol) y la reacción se calentó a 85°C durante la noche. El material de partida fue observado aún después de 16 horas, así que se añadió una cierta cantidad de (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.808g, 0.98mmol) y la reacción fue sometida a agitación a 85°C durante la noche. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se sometió a concentración. El residuo fue sometido a partición entre EtOAc y H_2O y se filtró a través de Celite. La capa acuosa fue separada y extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



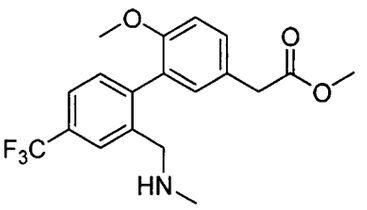
Etapa 3: 2-Bromo-5-trifluorometil-benzaldehído

[0443] A (2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol (2.[21]6g, 8.69mmol) y N-metilmorfolina N-óxido (2.051g, 17.38mmol) en CH_2Cl_2 (44mL) y MeCN (2.2mL) se añadió per-rutenato de tetrapropilamonio (0.311g, 0.87mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Una vez que el material de partida no fue detectable por cromatografía de capa fina, la mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



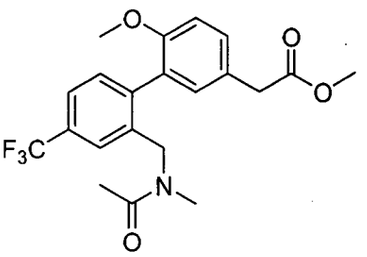
Etapa 4: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0444] 2-Bromo-5-trifluorometil-benzaldehído (4.152g, 16.41mmol), ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster (4.988g, 16.41mmol), y carbonato de potasio (5.67g, 41.03mmol) se combinaron en DME (40mL) y H_2O (20mL) bajo N_2. La mezcla fue purgada con N_2, y luego se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1.9g, 1.64mmol), y la reacción se calentó a 90°C por 10 horas. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se diluyó con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



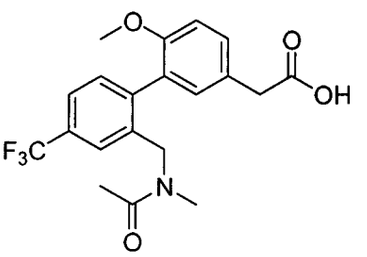
Etapa 5: ácido (6-Metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0445] A ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.228g, 0.65mmol) y metilamina (2M en THF; 0.5mL, 0.84mmol) en CH_2Cl_2 (3.4mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (0.061g, 0.97mmol), seguido por ácido acético (1 gota). La reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche, hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La solución fue neutralizada con $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 6: ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético metil éster

[0446] A ácido (6-Metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.114g, 0.31mmol) y trietilamina (0.05mL, 0.34mmol) en CH_2Cl_2 (1.2mL) se añadió cloruro de acetilo (0.02mL, 0.34mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

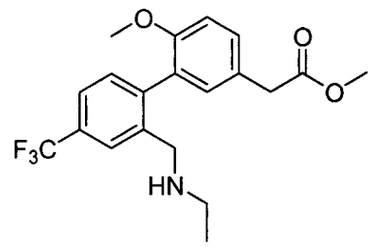


Etapa 7: ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético

[0447] ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético metil éster (0.038g, 0.09mmol) se disolvió en THF (0.38mL), MeOH (0.3mL), y NaOH acuoso 1N (0.2mL), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez que no se detectó

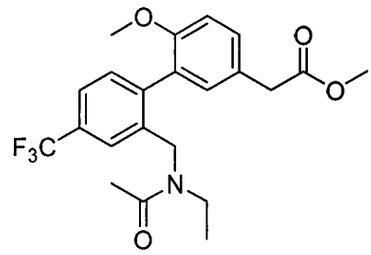
material de partida por LCMS, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas fueron combinadas, concentradas, y el material aislado fue diluido con CH_2Cl_2 y neutralizado con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica fue separada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar el compuesto del título. La capa acuosa fue acidificada y se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica fue concentrada para dar producto adicional. M+H es 396.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2)



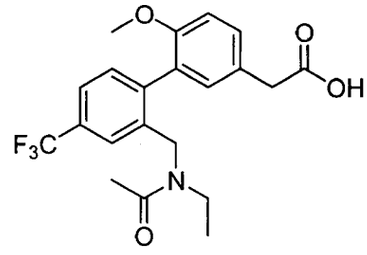
Etapa 1: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0448] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

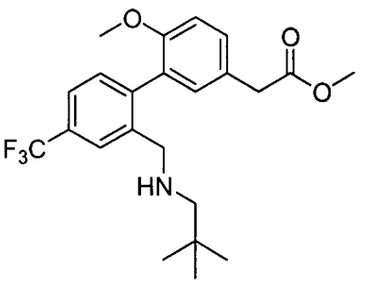
[0449] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida : ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

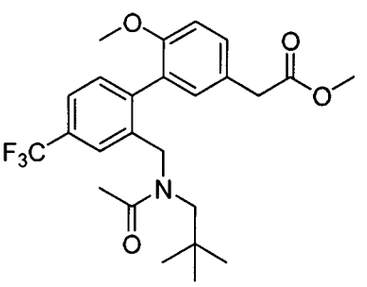
[0450] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 410.

Ejemplo 3: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-3)



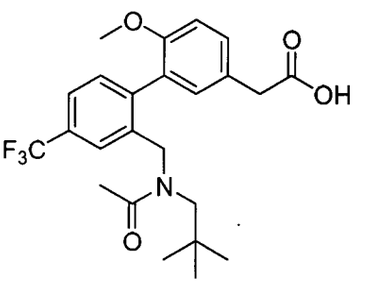
Etapa 1: ácido {2'-[(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0451] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y neopentilamina.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

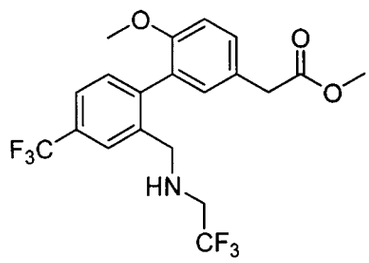
[0452] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[(2,2-Dimetil-propilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

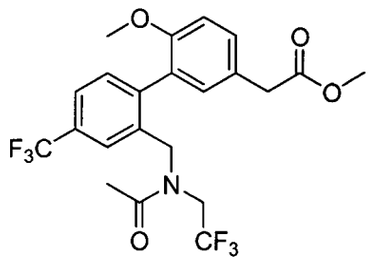
[0453] ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.152g, 0.33mmol) se disolvió en THF (1.5mL), MeOH (1.2mL), y NaOH acuoso 1N (0.72mL), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1N, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 452.

Ejemplo 4: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-4)



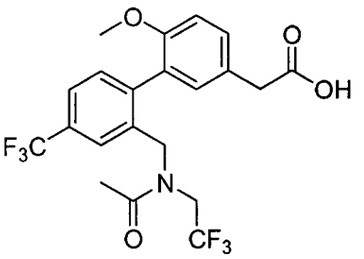
Etapa 1: ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0454] Clorhidrato de 2,2,2-Trifluoroetilamina (0.101g, 0.71mmol) se trató con acetato de sodio (0.061g, 0.71mmol) en MeOH (1mL) con calentamiento y sonicación. Se añadió ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.207g, 0.59mmol) en MeOH (2mL), seguido por cianoborohidruro de sodio (0.069g, 1.06mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue detenida con H_2O y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

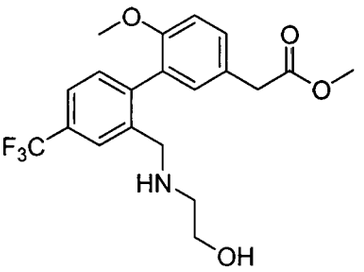
[0455] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {6-metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

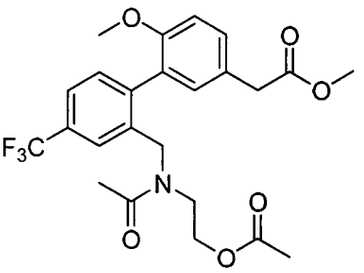
[0456] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 464.

Ejemplo 5: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-5)



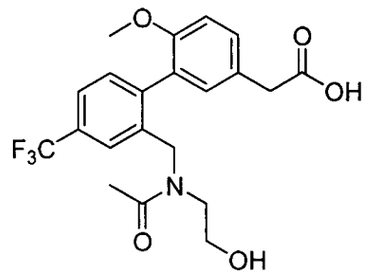
Etapa 1: ácido {2'-[(2-Hidroxi-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0457] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y etanolamina.



Etapa 2: ácido (2'-{[(2-Acetoxi-etil)-acetil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

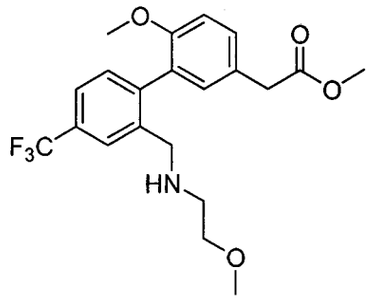
[0458] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[(2-Hidroxi-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

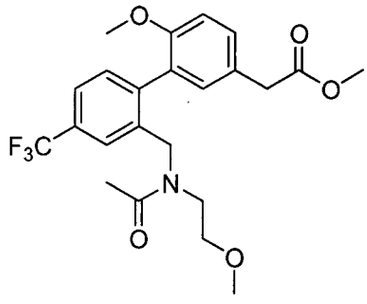
[0459] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-{[(2-Acetoxi-etil)-acetil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 426.

Ejemplo 6: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-6)



Etapa 1: ácido {6-Metoxi-2'-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

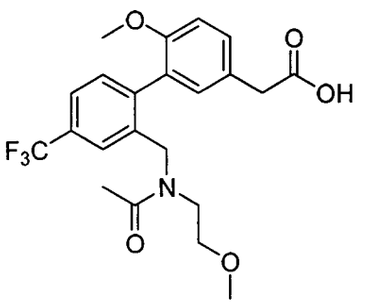
[0460] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 2-metoxietilamina.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0461] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {6-Metoxi-2'-[(2-metoxi-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.

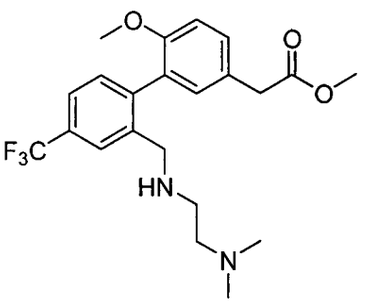
J36



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

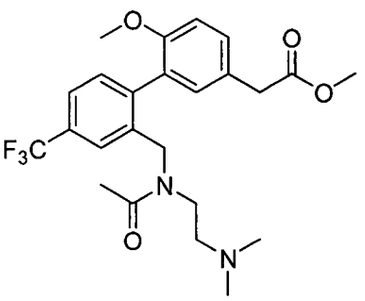
[0462] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 440.

Ejemplo 7: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-7)



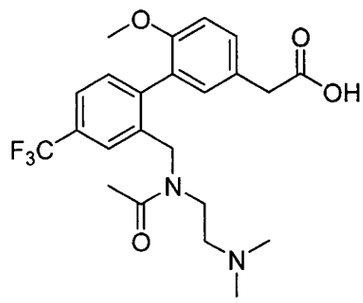
Etapa 1: ácido {2'-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0463] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y N,N-dimetiletilenediamina.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

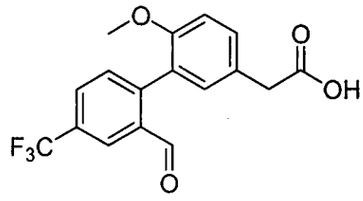
[0464] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[(2-Dimetilamino-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

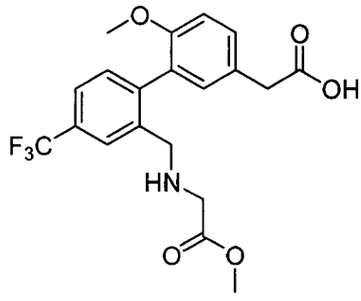
[0465] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'- (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil -3-il)-acético metil éster. M+H es 453.

Ejemplo 8: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-8)



Etapa 1: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

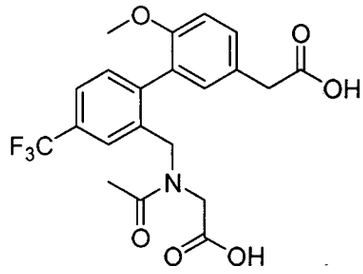
[0466] A ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.301g, 0.85mmol) en MeOH (2.4mL) y THF (3mL) se añadió NaOH acuoso 1N (1.9mL), y la solución fue agitada durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la reacción fue neutralizada con HCl acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (50-100% EtOAc en hexanos, seguido por 5% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: Ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0467] Glicina metil éster clorhidato (0.057g, 0.44mmol) y acetato de sodio (0.038g, 0.44mmol) se combinaron en un matraz. Ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

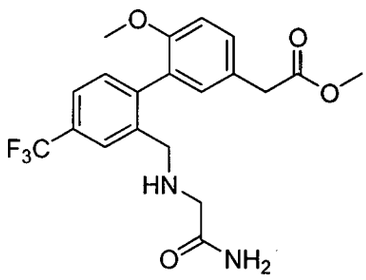
(0.099g, 0.29mmol) en MeOH (3mL) se añadió en ese momento seguido por cianoborohidruro de sodio (0.029g, 0.44mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica fue separada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

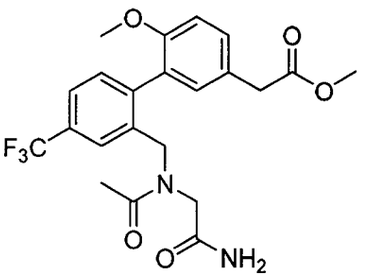
[0468] ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonilmetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0.094g, 0.23mmol), cloruro de acetilo (0.03mL, 0.46mmol), y trietilamina (0.08mL, 0.57mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (1mL) y se agitó a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, se añadió NaOH acuoso 1N. Después de agitar a temperatura ambiente por 45 minutos, LCMS analítica indicó que ambos ácidos habían sido hidrolizados al ácido libre, y así la mezcla fue neutralizada con HCl acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 440.

Ejemplo 9: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9)



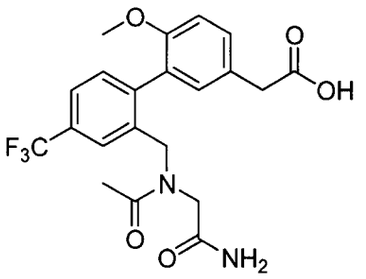
Etapa 1: ácido {2'-[(Carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

[0469] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y glicinamida clorhidato.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

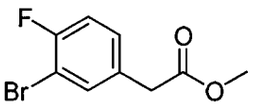
[0470] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[(Carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

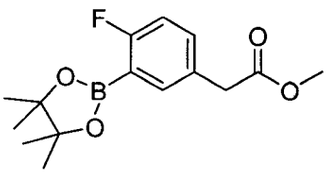
[0471] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 439.

Ejemplo 10: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-10)



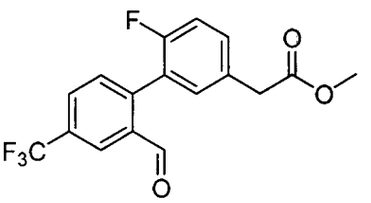
Etapa 1: ácido (3-Bromo-4-fluoro-fenil)-acético metil éster

[0472] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (3-bromo-4-fluoro-fenil)-ácido acético.



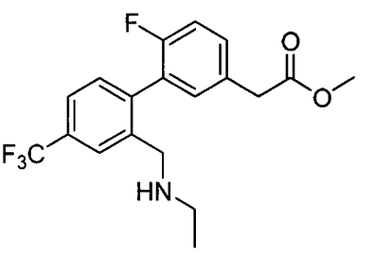
Etapa 2: ácido [4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster

[0473] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-4-fluoro-fenil)-acético metil éster y bis(pinacolato)diboro.



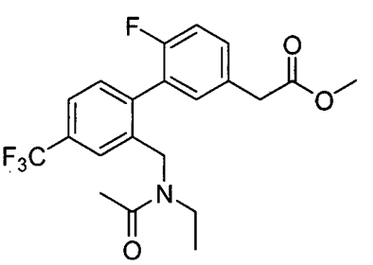
Etapa 3: ácido (6-Fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0474] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído y ácido [4-Fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster; el producto aislado fue purificado adicionalmente por HPLC preparativa.



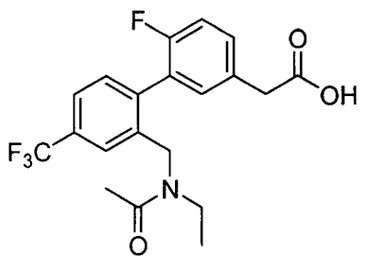
Etapa 4: ácido (2'-Etilaminometil-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0475] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 5: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

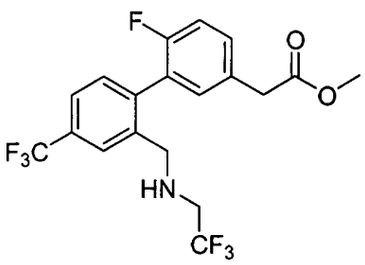
[0476] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 6: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

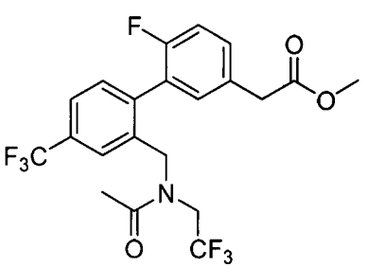
[0477] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 398.

Ejemplo 11: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-11)



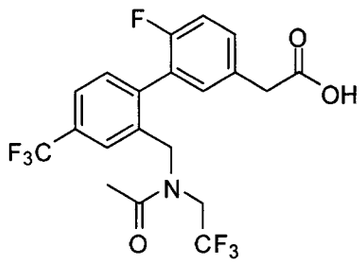
Etapa 1: ácido {6-Fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0478] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y clorhidrato de 2,2,2-Trifluoroetilamina.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

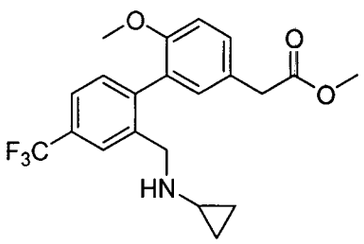
[0479] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {6-Fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

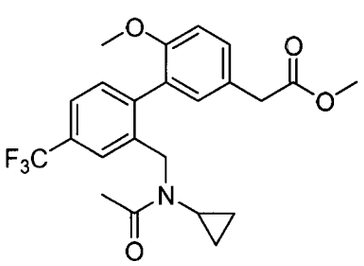
[0480] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 452.

Ejemplo 12: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-12)



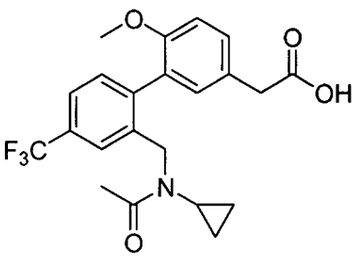
Etapa 1: ácido (2'-Ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0481] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y ciclopropilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

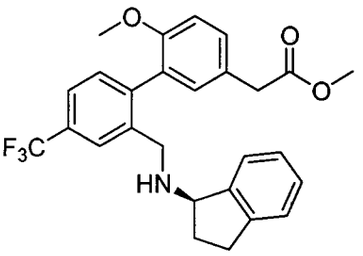
[0482] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

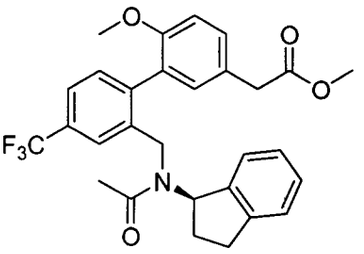
[0483] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 422.

Ejemplo 13: Síntesis de ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13)



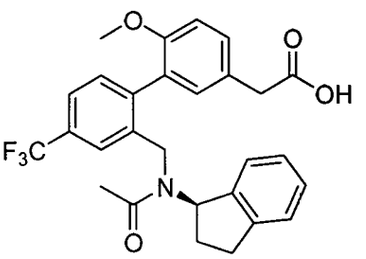
Etapa 1: ácido [2'-((R)-Indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0484] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y (R)-(-)-1-aminoindano.



Etapa 2: ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

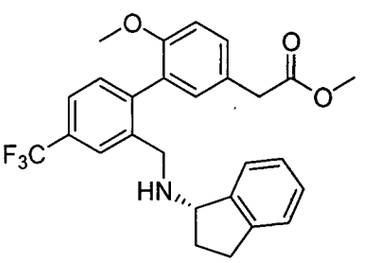
[0485] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-((R)-Indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

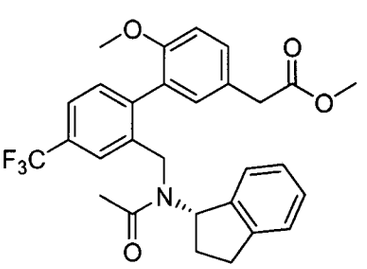
[0486] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 498.

Ejemplo 14: Síntesis de ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14)



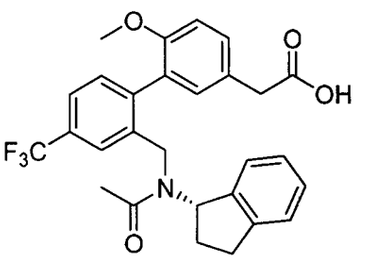
Etapa 1: ácido [2'-((S)-Indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0487] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y (S)-(+)-1-aminoindano.



Etapa 2: ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

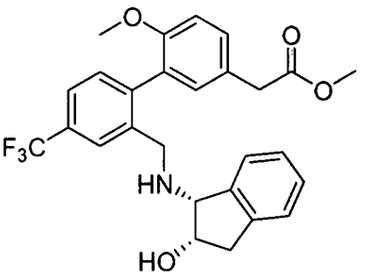
[0488] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-((S)-Indan-1-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

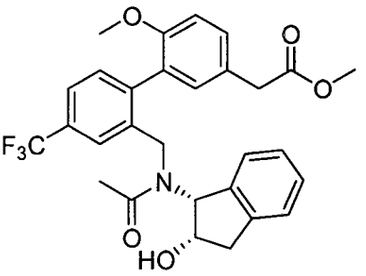
[0489] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 498.

Ejemplo 15: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-15)



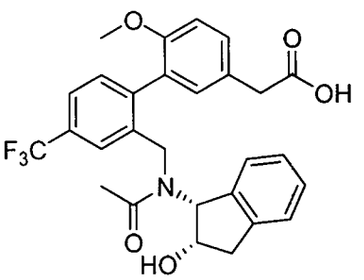
Etapa 1: ácido {2'-[((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0490] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y (1S,2R)-(-)-cis-1-amino-2-indanol.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

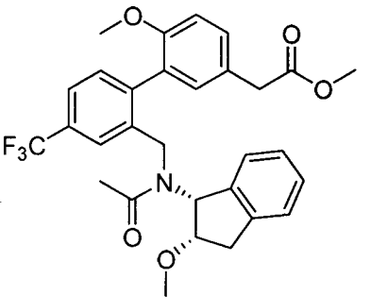
[0491] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[((1R,2S)-2-Hidroxi-indan-1-ilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

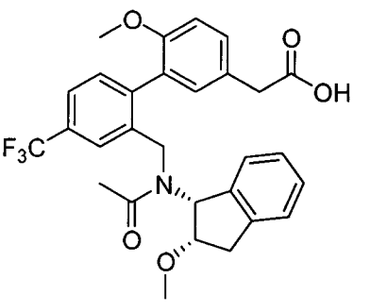
[0492] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 514.

Ejemplo 16: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-16)



Etapa 1: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

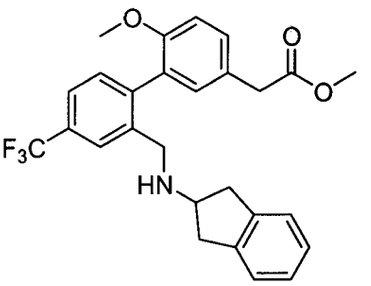
[0493] A ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.163g, 0.31mmol) y yodometano (0.02mL, 0.34mmol) en DMF (1.6mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.015g, 0.37mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Una vez que se detectó un mínimo de material de partida por LCMS analítica, la solución fue diluida con HCl acuoso 1N y CH_2Cl_2. La capa orgánica fue separada, se secó sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

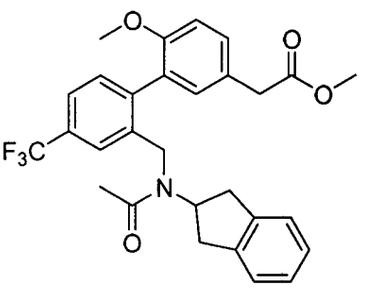
[0494] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 528.

Ejemplo 17: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17)



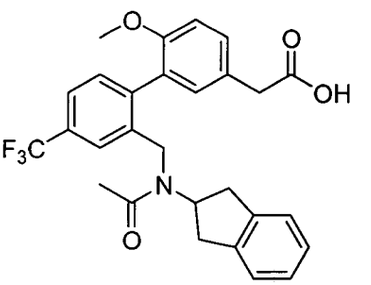
Etapa 1: ácido [2'-(Indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0495] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y clorhidrato de 2-aminoindano.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

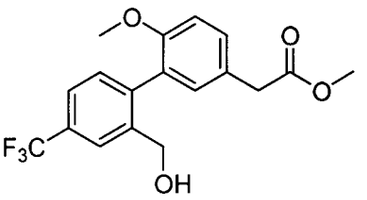
[0496] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(Indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

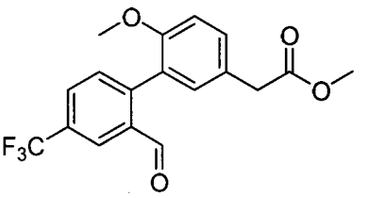
[0497] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 498.

Ejemplo 18: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18)



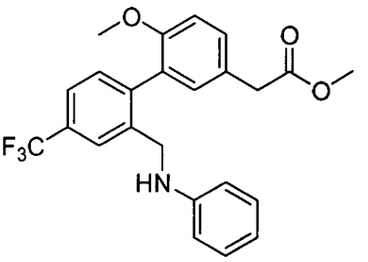
Etapa 1: ácido (2'-Hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0498] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-metanol y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster.



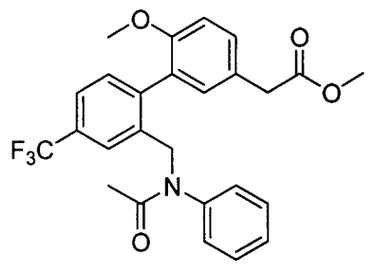
Etapa 2: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0499] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-Hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster.



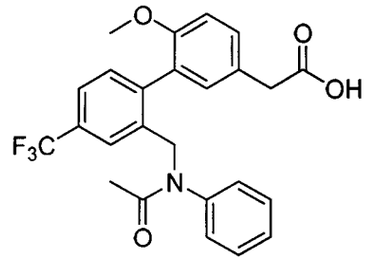
Etapa 3: ácido (6-Metoxi-2'-fenilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0500] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y anilina.



Etapa 4: ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

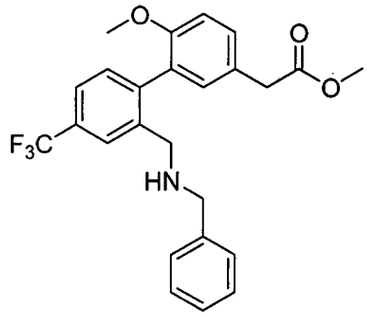
[0501] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Metoxi-2'-fenilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 5: ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

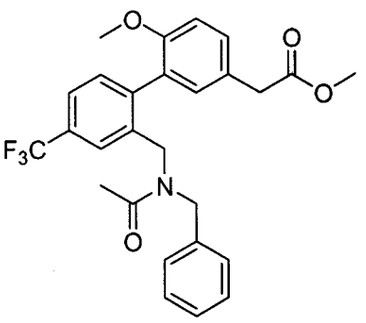
[0502] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 458.

Ejemplo 19: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19)



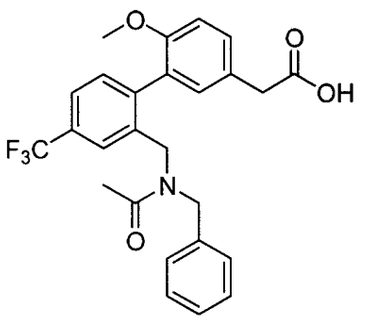
Etapa 1: ácido [2'-(Bencilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0503] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y bencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

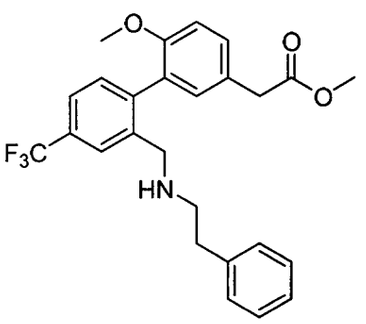
[0504] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(Bencilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

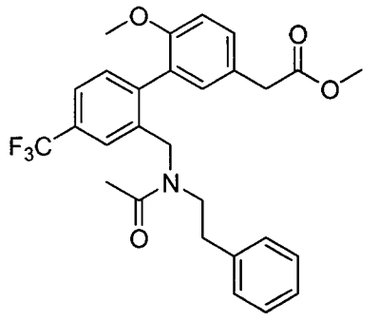
[0505] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 472.

Ejemplo 20: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-20)



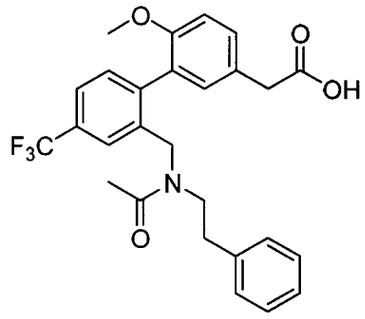
Etapa 1: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0506] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 2-feniletilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

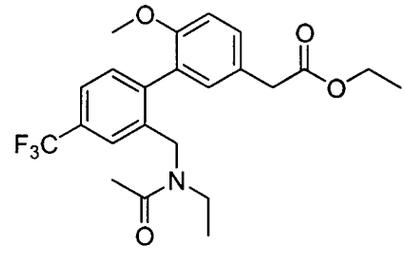
[0507] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

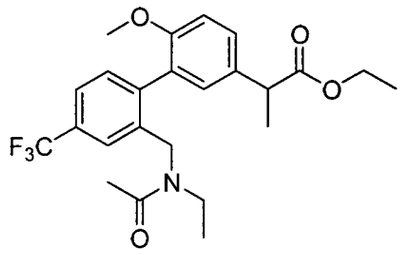
[0508] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 486.

Ejemplo 21: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-[21])



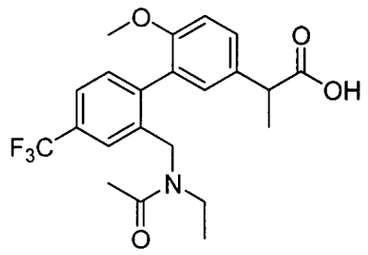
Etapa 1: ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0509] A ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster (0.292g, 0.69mmol) en MeOH (2.3mL) y THF (2.9mL) se añadió NaOH acuoso 1N (1.7mL), y la solución fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue neutralizada con HCl acuoso 1N, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo se disolvió en EtOH, y cloruro de tionilo (0.11mL, 1.51mmol) se añadió. La reacción fue agitada durante 30 minutos, hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La solución fue neutralizada con $NaHCO_3$ saturado acuoso, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster

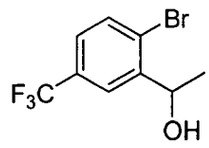
[0510] ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.143g, 0.33mmol) y yodometano (0.02mL, 0.36mmol) se combinaron en THF (1.5mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió hexametildisilazida de sodio (1M en THF; 0.36mL, 0.36mmol), y la mezcla fue agitada durante 1 hora a -78°C. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue detenida con HCl acuoso 1N y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

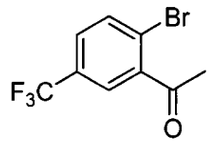
[0511] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster. M+H es 424.

Ejemplo 22: Síntesis de ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22)



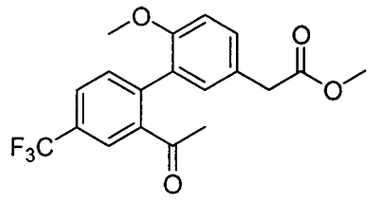
Etapa 1: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanol

[0512] A 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído (1.0g, 3.95mmol) en THF (10mL) a 0°C bajo N_2 se añadió yoduro de metilmagnesio (3M en dietil éter; 2.6mL, 7.91mmol). La reacción fue agitada durante 2 horas, y luego fue detenida con NH_4Cl acuoso saturado y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



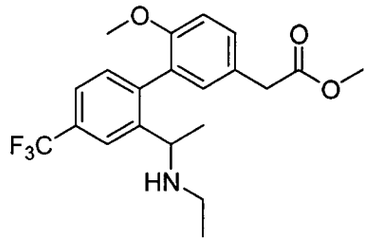
Etapa 2: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanona

[0513] 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanol (0.914g, 3.40mmol), N-metilmorfolina N-óxido (0.731g, 6.24mmol), y tetrapropilamonio per-rutenato (0.109g, 0.31mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (18mL) y MeCN (0.9mL) y se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue filtrada a través de Celite y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



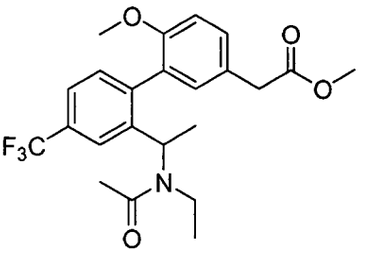
Etapa 3: (ácido 2'-Acetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0514] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-fenil)-etanona y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster.



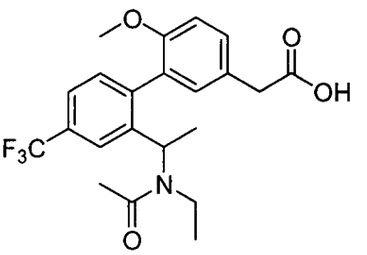
Etapa 4: ácido [2'-(1-Etilamino-etil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0515] Ácido (2'-Acetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.222g, 0.61mmol), etilamina (2M en THF; 0.46mL, 0.91mmol), cianoborohidruro de sodio (0.058g, 0.91mmol), y ácido acético (0.05mL, 0.91mmol) se combinaron en MeOH (2.2mL) y se calentó a 60°C durante la noche. La LCMS analítica mostró que había material de partida remanente, así que la reacción fue sometida a agitación a 60°C durante el fin de semana. Una vez que se detectó un mínimo de material de partida por LCMS analítica, la mezcla se sometió a enfriamiento a temperatura ambiente y neutralizada con NaHCO3 acuoso saturado. La solución fue extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 5: ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

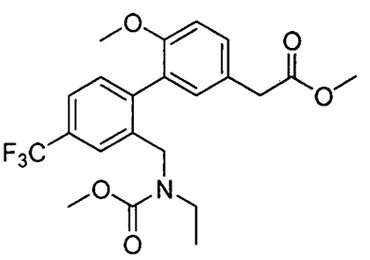
[0516] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(1-Etilamino-etil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 6: ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

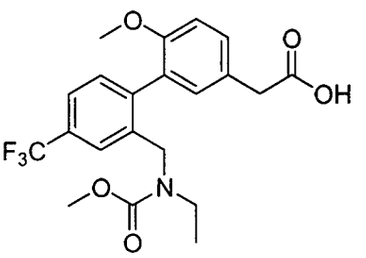
[0517] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 424.

Ejemplo 23: Síntesis de ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23)



Etapa 1: ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

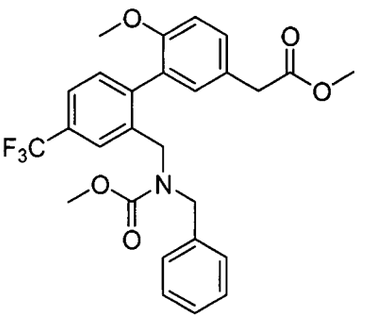
[0518] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.091g, 0.24mmol) y trietilamina (0.05mL, 0.36mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se añadió cloroformiato de metilo (0.03mL, 0.36mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 20 minutos. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la reacción fue congelada con H_2O y se diluyó con CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

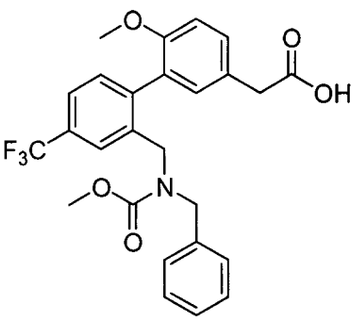
[0519] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 426.

Ejemplo 24: Síntesis de ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24)



Etapa 1: ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

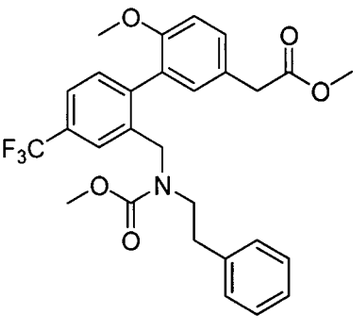
[0520] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(Bencilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloroformiato de metilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

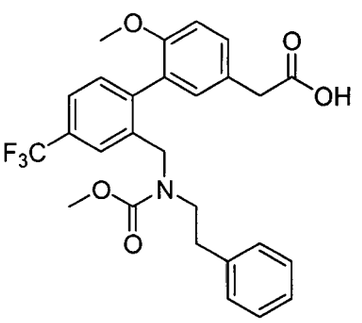
[0521] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 488.

Ejemplo 25: Síntesis de ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25)



Etapa 1: ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0522] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloroformiato de metilo.

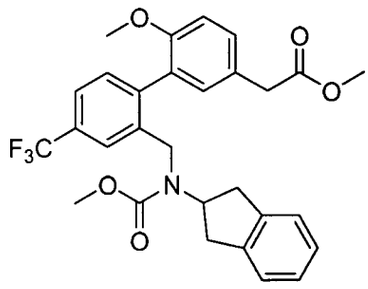


Etapa 2: ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0523] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida:

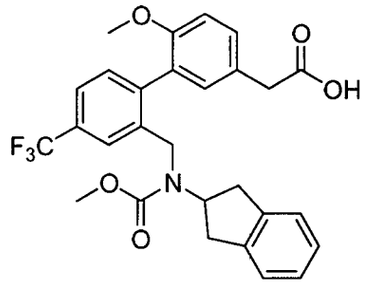
[0524] ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 502.

Ejemplo 26: Síntesis de ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26)



Etapa 1: ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0525] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(Indan-2-ilaminometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster y cloroformiato de metilo.

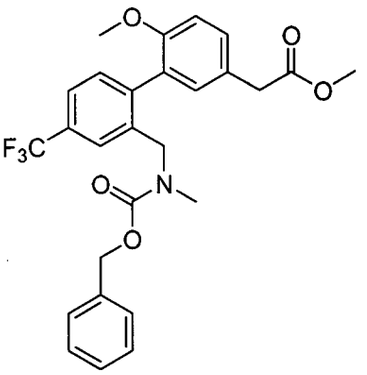


Etapa 2: ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0526] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida:

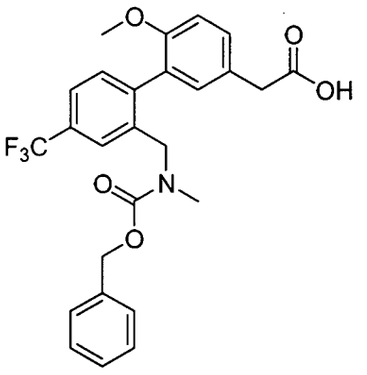
[0527] ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 514.

Ejemplo 27: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27)



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

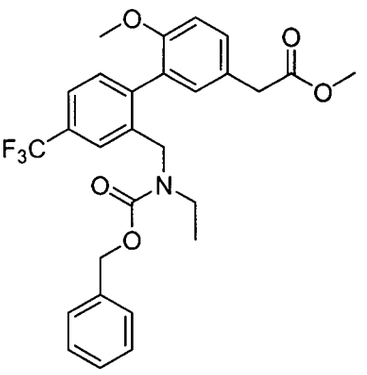
[0528] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Metoxi-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

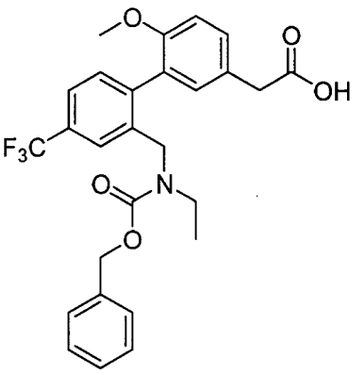
[0529] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 488.

Ejemplo 28: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28)



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

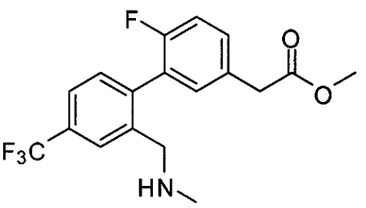
[0530] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

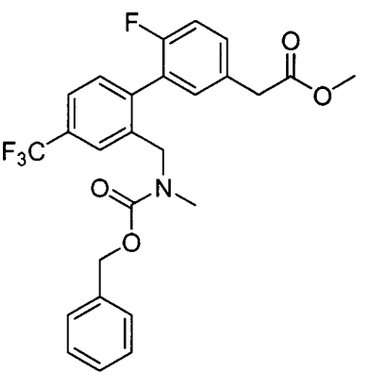
[0531] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 502.

Ejemplo 29: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-29)



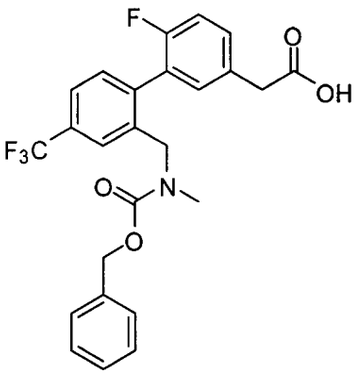
Etapa 1: ácido (6-Fluoro-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0532] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Fluoro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y metilamina (2M en THF).



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

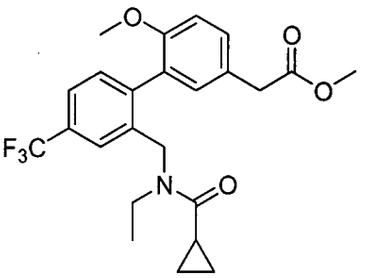
[0533] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Fluoro-2'-metilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

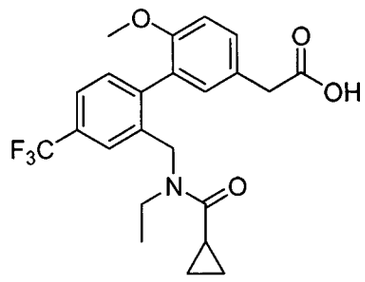
[0534] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 476.

Ejemplo 30: Síntesis de ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-33)



Etapa 1: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

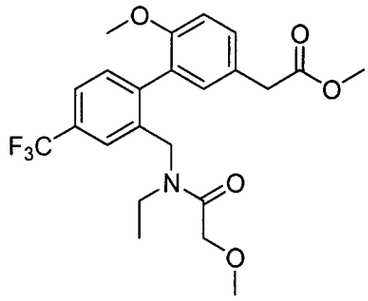
[0535] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

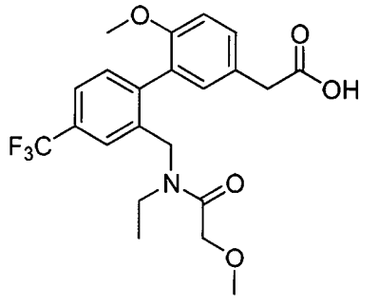
[0536] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 436.

Ejemplo 31: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-46)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0537] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y metoxicloruro de acetilo.

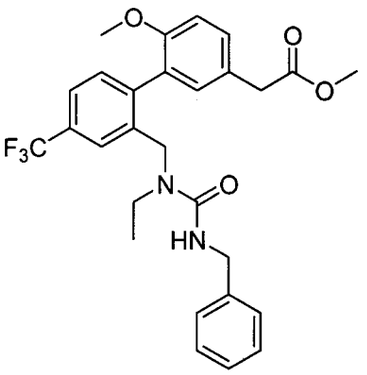


Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0538] ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.135g, 0.31mmol) en THF (2mL) se trató con LiOH acuoso 1N (2mL) por 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo tres

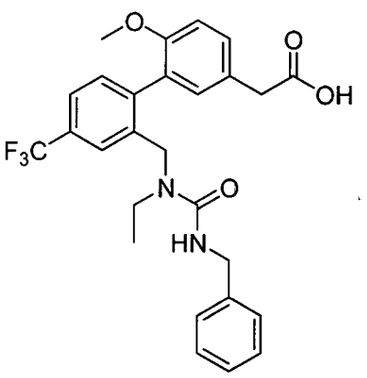
veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 440.

Ejemplo 32: Síntesis de ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-96)



Etapa 1: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0539] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.207g, 0.54mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (0.21mL, 1.19mmol), seguido por fosgeno (20% en tolueno; 0.34mL, 0.65mmol), y la reacción fue agitada durante 2 horas a 0°C. Se añadió Bencilamina (0.09mL, 0.81mmol), y la reacción fue agitada durante 15 minutos. Se añadió Trietilamina (0.1mL, 0.72mmol) y la reacción fue agitada durante 1 hora. Se añadieron bencilamina (0.09mL, 0.81mmol) y diisopropiletilamina (0.21mL, 1.19mmol) adicionales, y la reacción fue agitada durante 3 horas, hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La mezcla fue sometida a partición entre H_2O y CH_2Cl_2, y la capa acuosa fue separada y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

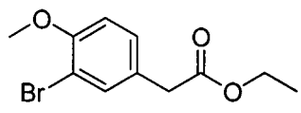


Etapa 2: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

[0540] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster. M+H es 501.

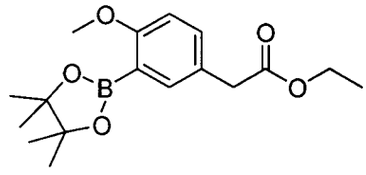
[0541] **Síntesis alternativa:** a ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (preparado como se describe en el Ejemplo 1, Etapa 1 pero usando EtOH en lugar de MeOH; 44.9 g, 0.114mol) en CH_2Cl_2 (450mL) a temperatura ambiente se añadió trietilamina (24mL, 0.17mol), seguido por bencilisocianato (16.7mL, 0.136mol), y la reacción fue agitada durante 2 horas hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La mezcla fue sometida a partición entre H_2O y CH_2Cl_2, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas ($MgSO_4$) y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-60% EtOAc en hexanos) para dar el ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. La hidrólisis del etil éster de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7 produjo ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético.

Ejemplo 33: Síntesis de ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111)



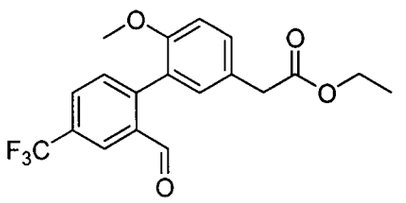
Etapa 1: ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético etil éster

[0542] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-bromo-4-metoxifenil-acético y etanol.



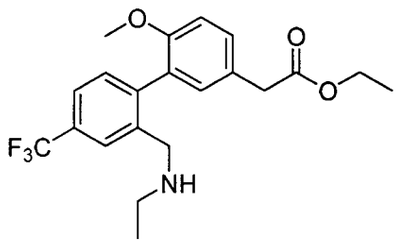
Etapa 2: ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster

[0543] ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético etil éster (27.4g, 100.3mmol), bis(pinacolato)diboro (25.47g, 100.3mmol), y acetato de potasio (24.6g, 250.8mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (250mL) bajo N_2. La solución fue purgada con N_2, y luego se añadió (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (4.10g, 5.02mmol) y la reacción se calentó a 110°C durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de Celite y se sometió a partición entre EtOAc y salmuera. La capa acuosa fue separada y se extrajo dos veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-60% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



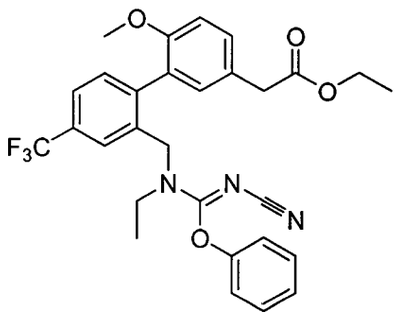
Etapa 3: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0544] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



Etapa 4: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

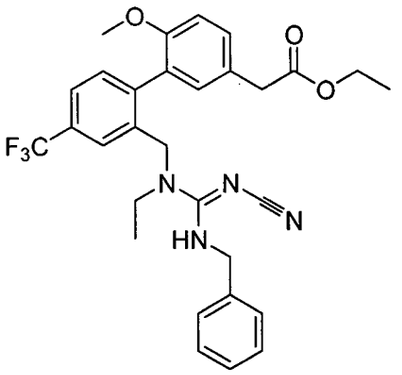
[0545] A ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (1.0g, 2.73mmol) en MeOH (8mL) se añadió etilamina (2M en THF; 5mL, 10mmol), seguida por ácido acético (0.23mL, 4.09mmol). Se añadió cianoborohidruro de sodio (0.260g, 4.14mmol) en ese momento, y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente y se monitoreó por LCMS analítica. La reacción nunca alcanzó su terminación, así que la mezcla fue concentrada y se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO3 acuoso saturado. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-6% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título.



Etapa 5: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

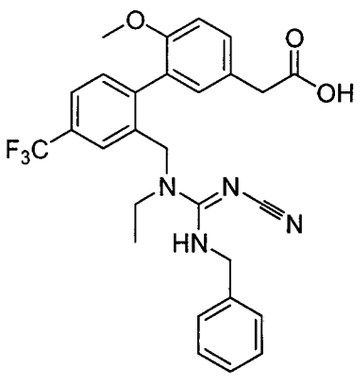
[0546] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.50g, 1.26mmol) y difenil cianocarbonimidato (0.60g, 2.51mmol) se combinaron en MeCN (5mL) y se agitó a 40°C hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La mezcla fue

concentrada y purificada por cromatografía sobre sílica gel (10-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 6: ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

[0547] ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (0.10g, 0.17mmol) y bencilamina (0.04mL, 0.34mmol) se combinaron en EtOH (1mL) y se calentó a 60°C. La reacción se monitoreó por LCMS analítica, y se añadió bencilamina adicional (0.04mL, 0.34mmol) para impulsar la reacción a su terminación. Se añadió bencilamina adicional (0.10mL, 0.92mmol) y la reacción se calentó por un total de 48 horas. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O, y la mezcla acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas fueron concentradas y se purificaron por cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

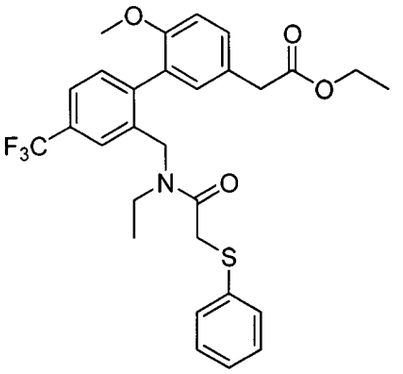


Etapa 7: ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

[0548] Ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (0.055g, 0.1mmol) en THF (2mL) y H_2O (0.5mL) se trató con hidróxido de litio (0.02g, 0.5mmol), y la reacción se monitoreó por LCMS analítica. Una vez que no se detectó material de partida, la mezcla fue diluida con EtOAc y H_2O. Se añadió ácido cítrico para neutralizar la solución a pH 3, y la mezcla fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas

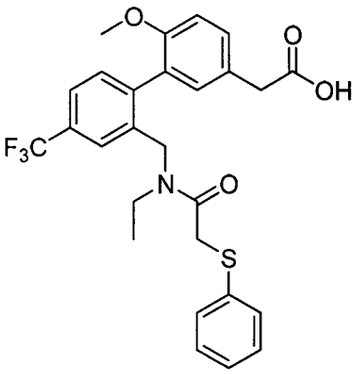
combinadas fueron lavadas con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron dos veces desde CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título. M+H es 525.

Ejemplo 34: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

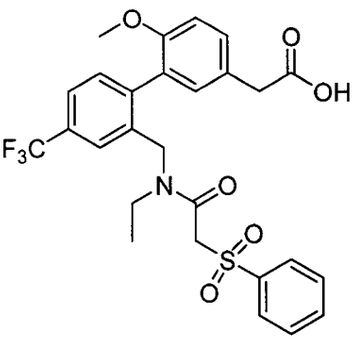
[0549] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y (feniltio)cloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0550] ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.291g, 0.53mmol) en THF (3mL) se trató con LiOH acuoso 1N (3mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (30-70% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título. M+H es 518.

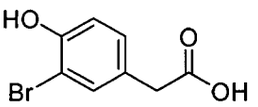
Ejemplo 35: Síntesis de ácido (2'-{[(2-Bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2-Bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

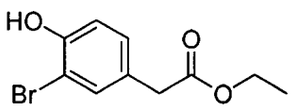
[0551] A ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0.096g, 0.19mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) se añadió ácido 3-cloroperoxibenzóico (0.083g, 0.37mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue concentrada y purificada por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 550.

Ejemplo 36: Síntesis de ácido {2''-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4''-trifluorometil-[1,1';2',1'']terfenil-4'-il}-acético (Compuesto 1-144)



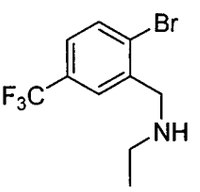
Etapa 1: ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético

[0552] Ácido 3-Bromo-4-metoxifenil acético (1.3g, 5.6mmol) se calentó en una solución de bromuro de hidrógeno (3mL) y ácido acético (3mL) a 100°C durante la noche. La mezcla fue sometida entonces a partición entre EtOAc y H_2O, y la capa acuosa fue separada y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



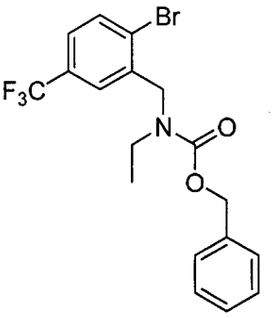
Etapa 2: ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético etil éster

[0553] Ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético (5.6mmol) en EtOH (20mL) se trató con ácido sulfúrico (1mL) y se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla fue concentrada para dar el compuesto del título.



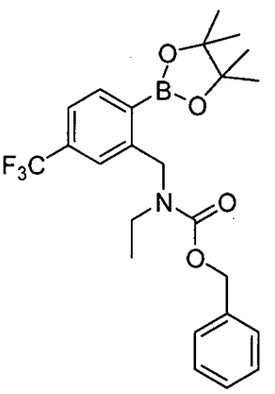
Etapa 3: (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina

[0554] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y etilamina (2M en THF).



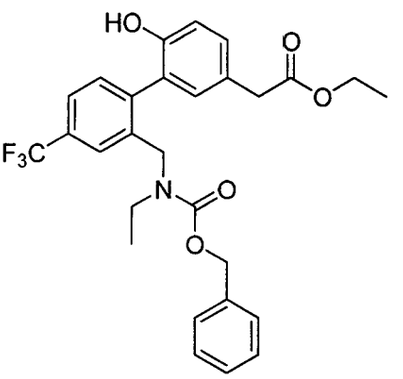
Etapa 4: ácido (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico bencil éster

[0555] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloroformiato de bencilo.



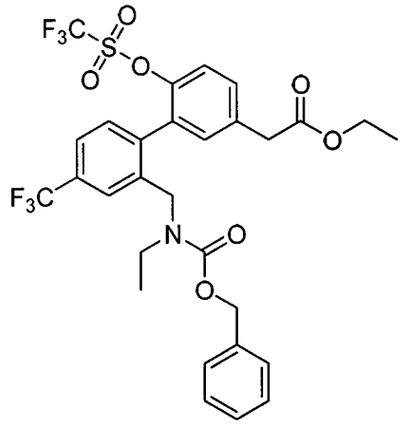
Etapa 5: Ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster

[0556] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico bencil éster y bis(pinacolato)diboro.



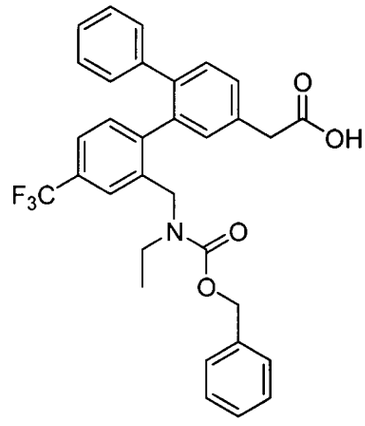
Etapa 6: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0557] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético etil éster y ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster.



Etapa 7: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0558] A una pasta de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.120g, 0.23mmol) y carbonato de cesio (0.090g, 0.28mmol) en CH_2Cl_2 se añadió *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0.092g, 0.26mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.

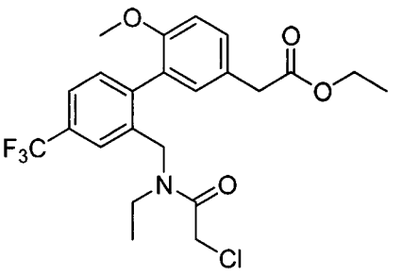


Etapa 8: ácido {2''-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4''-trifluorometil-[1,1';2',1'']terfenil-4'-il}-acético

[0559] Una solución de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.11g, 0.17mmol), ácido fenilborónico (0.023g, 0.19mmol), y carbonato de potasio (0.070g, 0.51mmol) en 2:1 DME:H_2O (5mL) se purgó con N_2 por 15 minutos. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0)

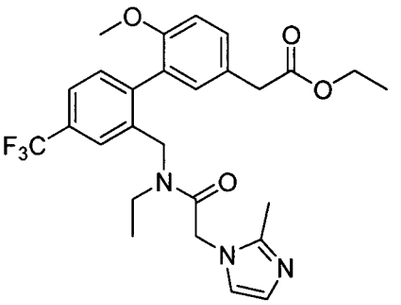
(0.020g, 0.02mmol), y la reacción se purgó con N_2 por otros 10 minutos, y luego se agitó a 90°C durante la noche. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O, y la capa acuosa fue separada y extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 548.

Ejemplo 37: Síntesis de ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-149)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2-Cloro-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

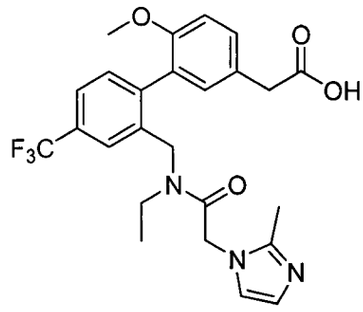
[0560] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y clorocloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

[0561] A 2-metilimidazol (0.047g, 0.57mmol) en DMF (2mL) a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.031g, 0.78mmol), y la reacción fue agitada durante 15 minutos. Se añadió ácido (2'-{[(2-Cloro-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.52mmol) en DMF, y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La LCMS analítica mostró que había un remanente de mucho material de partida, así que se añadió yoduro de tetrabutilamonio (0.005g, 0.01mmol), y la reacción fue agitada durante 3 horas. La LCMS analítica mostró que no había ocurrido cambio alguno, así que se añadió una cierta cantidad de hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.031g, 0.78mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H_2O, y la capa acuosa fue separada y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas

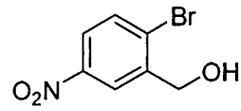
orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H_2O, y luego secadas y concentradas para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

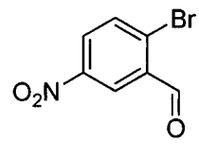
[0562] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 490.

Ejemplo 38: Síntesis de [ácido 2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154)



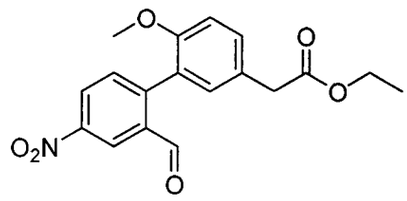
Etapa 1: (2-Bromo-5-nitro-fenil)-metanol

[0563] A ácido 2-bromo-5-nitrobenzóico (5g, 20mmol) a 0°C se añadió complejo borano tetrahidrofurano (1M en THF; 200mL, 200mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue detenida con HCl acuoso 1N para dar el compuesto del título.



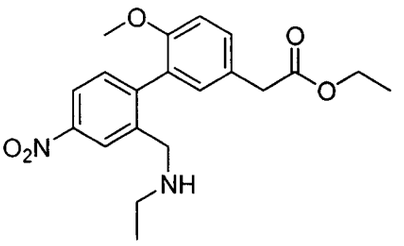
Etapa 2: 2-Bromo-5-nitro-benzaldehído

[0564] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (2-bromo-5-nitro-fenil)-metanol.



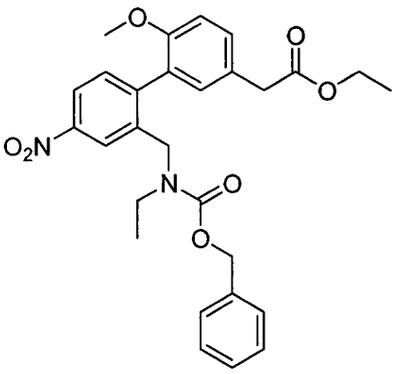
Etapa 3: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0565] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-nitro-benzaldehído y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



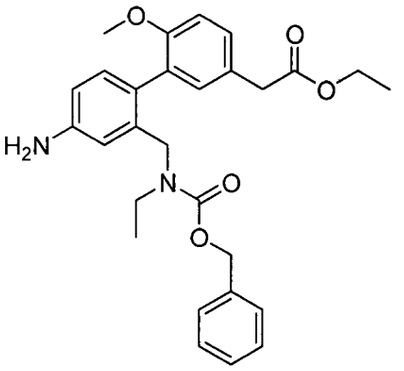
Etapa 4: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0566] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético etil éster y etilamina (2M en THF).



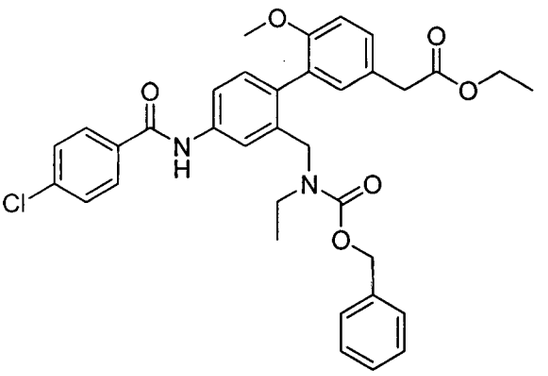
Etapa 5: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0567] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il)-acético etil éster y cloroformiato de bencilo.



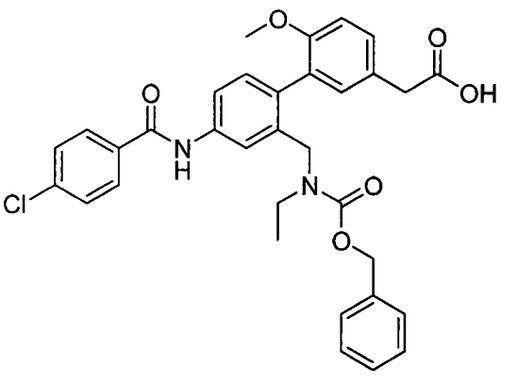
Etapa 6: ácido {4'-Amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0568] A una solución de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-nitro-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.70g, 1.75mmol) en EtOH (70mL) se añadió cloruro de estaño (II) (1.97g, 8.75mmol). La reacción se calentó a reflujo por 5h, y luego la muestra fue acidificada a pH 1 con HCl concentrado y se diluyó con EtOAc. La mezcla bifásica resultante fue filtrada a través de Celite, y la capa orgánica fue separada. La capa orgánica fue neutralizada a pH 7 con NaOH sólido y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados fueron secados y filtrados, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 7: ácido [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster

[0569] Ácido {4'-Amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.08g, 0.2mmol), cloruro de 4-clorobenzoilo (0.04mL, 0.3mmol), y trietilamina se hicieron reaccionar en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título.

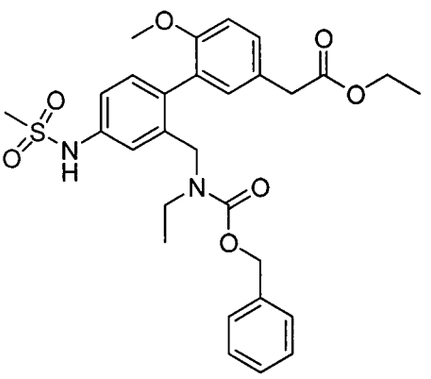


Etapa 8: [ácido 2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético

[0570] Ácido [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster (0.2mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio para dar el compuesto del título.

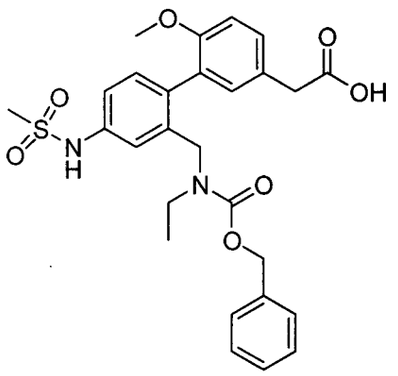
Ejemplo 39: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155)

J74



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster

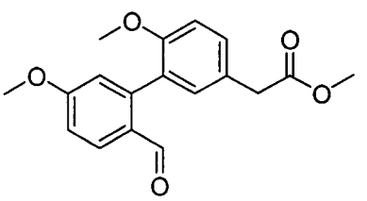
[0571] Ácido {4'-Amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.080g, 0.2mmol), cloruro de metanosulfonilo (0.04mL, 0.3mmol), y trietilamina se hicieron reaccionar en CH_2Cl_2 para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

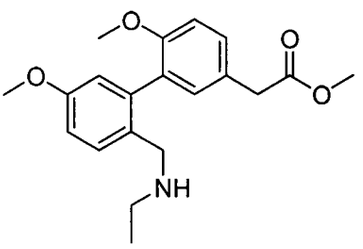
[0572] Ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.2mmol) se hidrolizó con hidróxido de litio para dar el compuesto del título.

Ejemplo 40: Síntesis de ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-196)



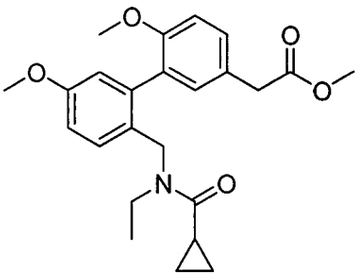
Etapa 1: ácido (2'-Formil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0573] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-4-metoxi-fenil)- acético metil éster y ácido 2-formil-5-metoxifenilborónico.



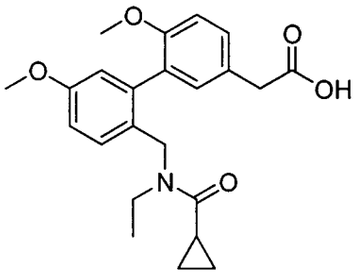
Etapa 2: (ácido 2'-Etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0574] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 3: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético metil éster

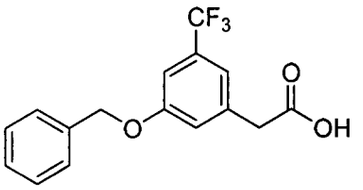
[0575] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético

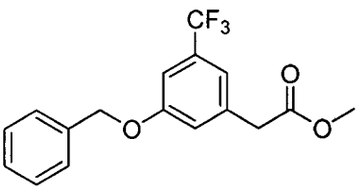
[0576] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético metil éster.

Ejemplo 41: Síntesis de ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202)



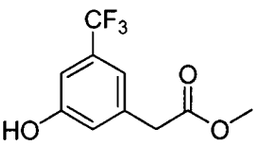
Etapa 1: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

[0577] A 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilácido acético (2.0g, 9.0mmol) y alcohol bencílico (1.9mL, 18.0mmol) en NMP (10mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.8g, 19.8mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 120°C por 3 horas. La muestra fue acidificada y se extrajo con EtOAc, y el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



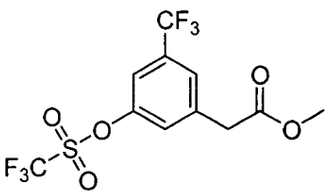
Etapa 2: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster

[0578] A una solución de ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético (1.5g, 4.8mmol) en MeOH (10mL) se añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (2mL), y la reacción fue sometida a agitación a 80°C por 1 hora. La mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido (3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster

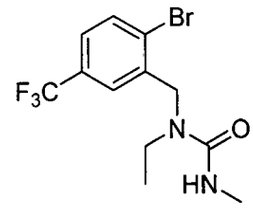
[0579] Ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster (4.8mmol) en EtOH se trató con paladio al 10% sobre carbono (10% en peso), y se agitó bajo un balón de H_2 a 60°C durante la noche. La mezcla fue filtrada para eliminar el paladio, y luego se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster

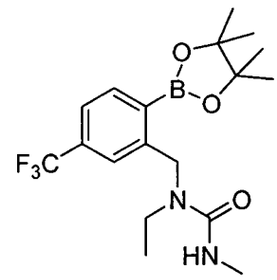
[0580] A una solución de ácido (3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster (0.5g, 2.1mmol) en DMF (10mL) se añadió carbonato de cesio (1.4g, 4.3mmol), seguido por *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0.83g, 2.3mmol), y la reacción fue sometida a agitación a

temperatura ambiente durante 1 hora. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



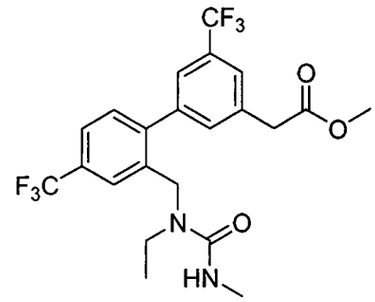
Etapa 5: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea

[0581] A (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina (0.5g, 1.8mmol) en CH_2Cl_2 (5mL) se añadió trietilamina (0.5mL, 3.5mmol), seguido por metil isocianato (0.1^{21}g, 2.2mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente bajo N_2 por 30 minutos. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 6: 1-Etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

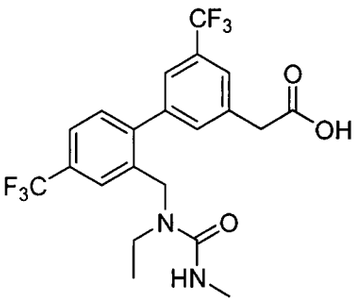
[0582] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 7: ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0583] ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster (0.063g, 0.18mmol), 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea (0.070g, 0.18mmol, carbonato de potasio (0.062g, 0.45mmol), y

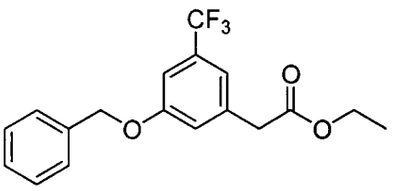
tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.021g, 0.02mmol) se combinaron en DME:H_2O 2:1 (3mL) y se desgasificó con N_2 por 10 minutos. La reacción se agitó entonces a 90°C por 2 horas, hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La mezcla se sometió a enfriamiento a temperatura ambiente y se usó directamente en la etapa de hidrólisis.



Etapa 8: ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

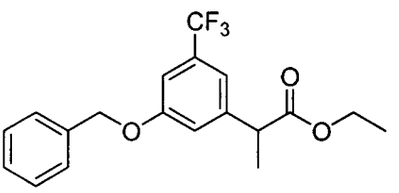
[0584] A ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster (0.18mmol) se añadió 1:1 LiOH acuoso 1N:1,4-dioxano (2mL), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió HCl acuoso al 10% para acidificar la solución a pH 3, y la mezcla fue extraída con EtOAc. El material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título. M+H es 463.

Ejemplo 42: Síntesis de ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 2-10)



Etapa 1: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético etil éster

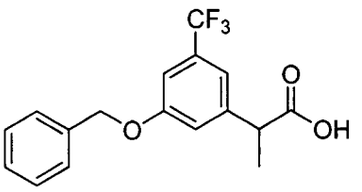
[0585] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético y etanol.



Etapa 2: ácido 2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico etil éster

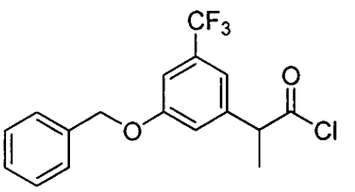
[0586] A una solución de ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético etil éster (5.0g, 14.8mmol) en DMF (50mL) a 0°C bajo N_2 se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.65g, 16.3mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 15 minutos. Se añadió yodometano (1mL, 16.3mmol), y la reacción se monitoreó por LCMS analítica y cromatografía de

capa fina. Después de tratar con EtOAc y H_2O, el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



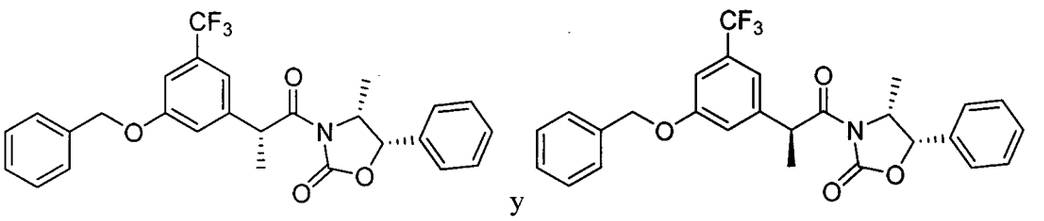
Etapa 3: ácido 2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico

[0587] ácido 2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico etil éster (1.4g, 4.0mmol) en 2:2:1 MeOH:THF:H_2O se trató con LiOH acuoso 1N (3mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso al 10% y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas fueron concentradas y se purificaron por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



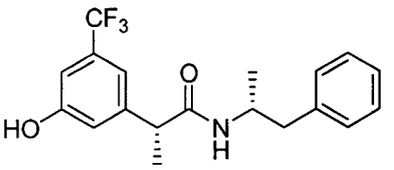
Etapa 4: 2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil cloruro

[0588] A una solución de ácido 2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propiónico (1.4g, 4.0mmol) en CH_2Cl_2 se añadió cloruro de oxalilo (0.76mL, 8.0mmol), seguido por 3 gotas de DMF. Después de agitar por 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla fue concentrada para dar el compuesto del título.



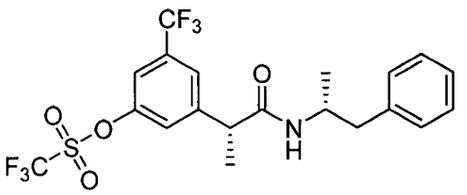
Etapa 5: (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona y (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

[0589] A una solución de (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0.644g, 3.6mmol) en THF (20mL) a -78°C se agregó n-butillitio lentamente (2.5M en THF; 1.8mL, 4.0mmol). Después de agitar por 1 hora a -78°C, se agregó lentamente 2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil cloruro (4.0mmol) en THF (10mL), y la reacción fue agitada durante 1.5 horas. La mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título como productos separados.



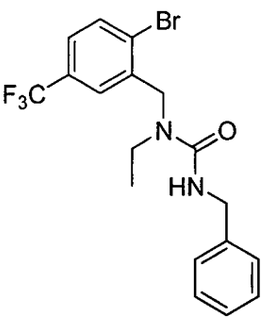
Etapa 6: (R)-2-(3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

[0590] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona.



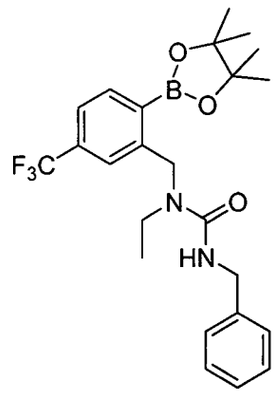
Etapa 7: Ácido Trifluoro-metanosulfónico 3-[(R)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenil éster

[0591] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (R)-2-(3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



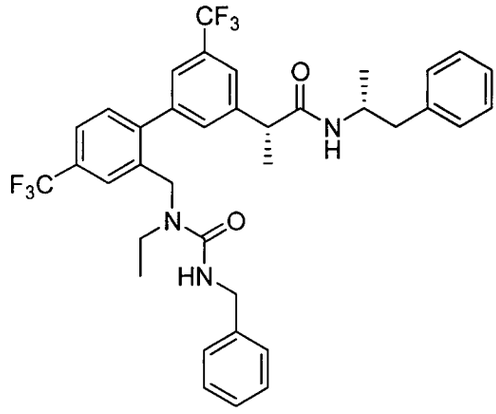
Etapa 8: 3-Bencil-1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-urea

[0592] A una solución de (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina (1.5g, 5.3mmol) en CH_2Cl_2 (20mL) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (1.7mL, 13.3mmol). Se añadió fosgeno (1.9M en tolueno; 4.2mL, 8.0mmol) gota a gota, y la reacción fue agitada durante 2 horas. Se añadió Trietilamina (1.48mL, 10.6mmol) seguida por bencilamina (0.87mL, 8.0mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Después de tratar con CH_2Cl_2 y H_2O, el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 9: 3-Bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

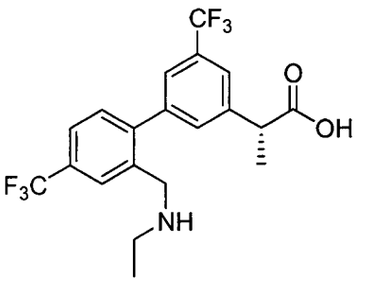
[0593] 3-Bencil-1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-urea (2.0g, 4.8mmol), bis(pinacolato)diboro (1.7g, 7.2mmol), (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.40g, 0.48mmol), y acetato de potasio (1.4g, 14.4mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (20mL) bajo N_2. La solución fue purgada con N_2 por 10 minutos, y la reacción se calentó a 80°C por 3 horas Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue tratada con EtOAc y salmuera, y el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 10: (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

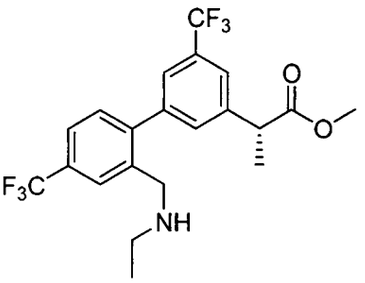
[0594] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido trifluoro-metanosulfónico 3-[(R)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenil éster y 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea. M+H es 670.

Ejemplo 43: Síntesis de ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-239)



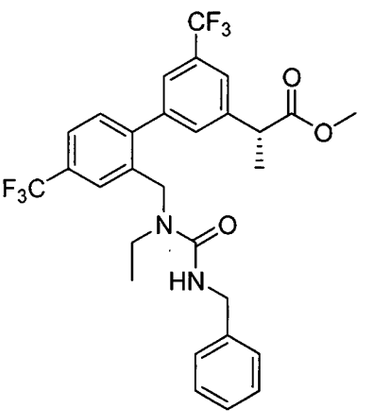
Etapa 1: ácido (R)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

[0595] (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (0.08g, 0.12mmol) se trató con H_2SO_4 acuoso 5N en 1,4-dioxano a 100°C por 24 horas. La mezcla fue purificada por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (R)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico metil éster

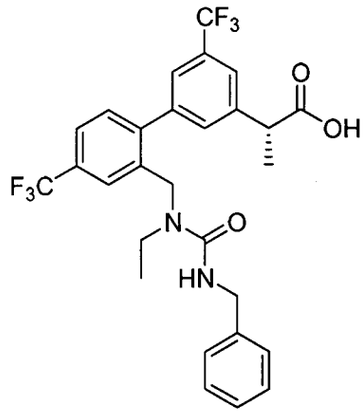
[0596] ácido (R)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico (0.04g, 0.10mmol) en MeOH (2mL) se trató con 2 gotas de ácido sulfúrico a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada, y el material crudo fue usado directamente en la etapa siguiente.



Etapa 3: ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico metil éster

[0597] Ácido (R)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico metil éster (0.10mmol) en CH_2Cl_2 se trató con trietilamina (0.03mL, 0.20mmol) e isocianato de bencilo

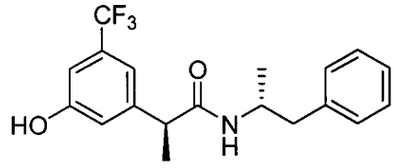
(0.02mL, 0.20mmol) a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

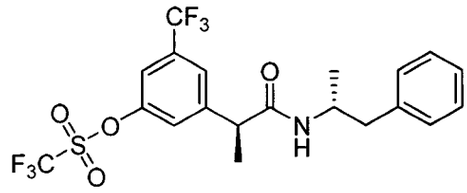
[0598] A una solución de ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico metil éster (0.036g, 0.06mmol) en 1:1 THF:H_2O se añadió hidróxido de litio (0.005g, 0.12mmol) y peróxido de hidrógeno (29% en agua; 0.01mL, 0.12mmol). La reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche, y luego la muestra fue acidificada a pH 5 con HCl acuoso al 10%. La solución fue extraída con EtOAc, y el material crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 553.

Ejemplo 44: Síntesis de (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11)



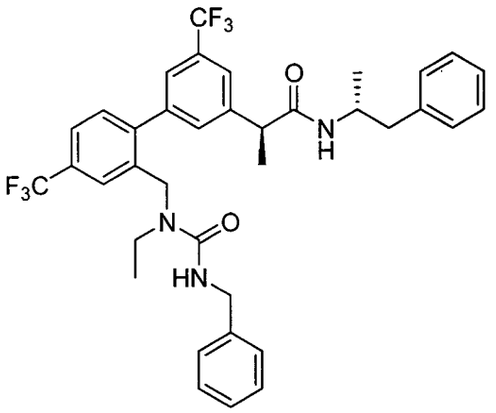
Etapa 1: (S)-2-(3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

[0599] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona.



Etapa 2: ÁcidoTrifluoro-metanosulfónico 3-[(S)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenil éster

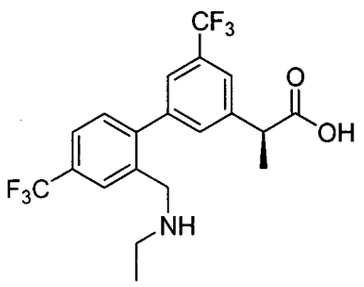
[0600] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (S)-2-(3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 3: (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida

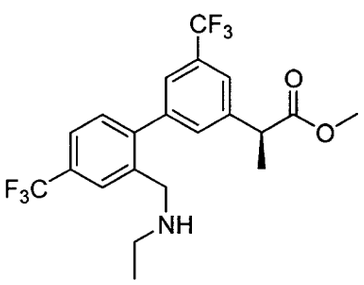
[0601] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido trifluoro-metanosulfónico 3-[(S)-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-etil]-5-trifluorometil-fenil éster y 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea. M+H es 670.

Ejemplo 45: Síntesis de ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-240)



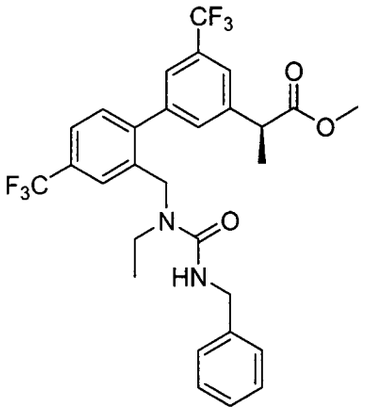
Etapa 1: ácido (S)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico

[0602] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (S)-2-[2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida.



Etapa 2: ácido (S)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico metil éster

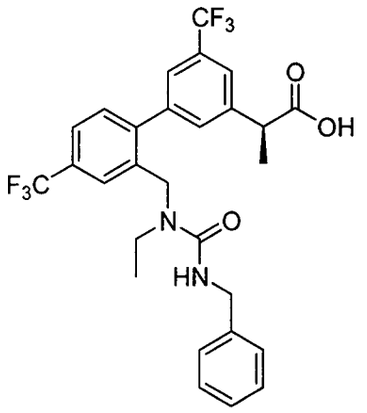
[0603] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (S)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico.



Etapa 3: ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico metil éster

Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida:

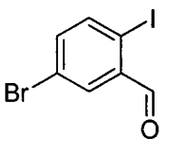
[0604] ácido (S)-2-(2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico metil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

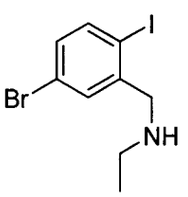
[0605] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 43, Etapa 4, usando el siguiente material de partida: ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico metil éster. M+H es 553.

Ejemplo 46: Síntesis de ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256)



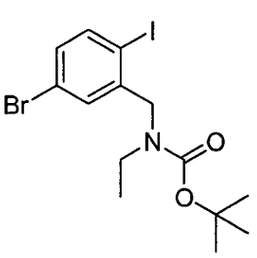
Etapa 1: 5-Bromo-2-yodo-benzaldehído

[0606] A 5-bromo-2-yodobenzonitrilo (7.4g, 24.2mmol) en THF (40mL) a -78°C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (1M en hexanos; 24.2mL, 24.2mmol) por más de 5 minutos, y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se monitoreó por cromatografía de capa fina analítica. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, aún había material de partida presente, así que la mezcla se sometió a enfriamiento a 0°C y se añadió hidruro de diisobutilaluminio adicional (1M en hexanos; 10.0mL, 10.0mmol). Después de agitar por 2 horas a temperatura ambiente, no se detectó material de partida por cromatografía de capa fina analítica, así que la mezcla fue detenida cuidadosamente con Na_2SO_4 acuoso recién saturado y se diluyó con EtOAc. La mezcla se agitó vigorosamente por 1 hora y luego se filtró a través de Celite. El filtrado fue concentrado, y el aceite resultante se solidificó por reposo. El sólido se agitó vigorosamente en CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1N, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: (5-Bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina

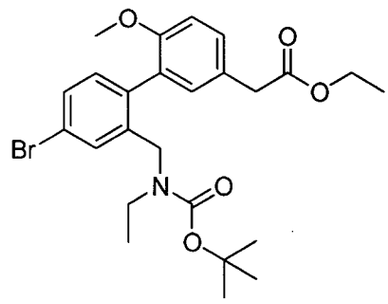
[0607] A 5-bromo-2-yodo-benzaldehído (5.0g, 16.1mmol) en MeOH (20mL) se añadió etilamina (2M en MeOH; 16mL, 24.0mmol), seguido por ácido acético (1.0mL, 17.8mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro de sodio (2.0g, 31.8mmol) por más de 5 minutos, y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla fue concentrada y se sometió a partición entre EtOAc y NaHCO3 acuoso saturado. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-5% MeOH en CH_2Cl_2) para dar el compuesto del título.



J87

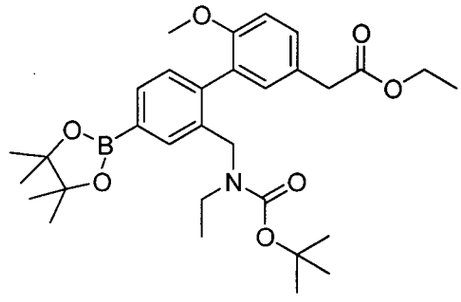
Etapa 3: (5-Bromo-2-yodo-bencil)-etil-ácido carbámico *tert*-butil éster

[0608] (5-Bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina (4.05g, 11.9mmol) en CH_2Cl_2 (30mL) se trató con di-*tert*-butill dicarbonato (3.12g, 14.3mmol) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



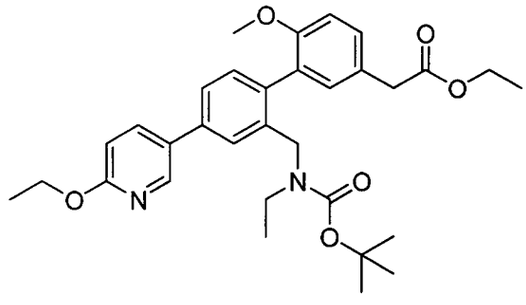
Etapa 4: ácido {4'-Bromo-2'-[(tert-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0609] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-ácido carbámico *tert*-butil éster y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



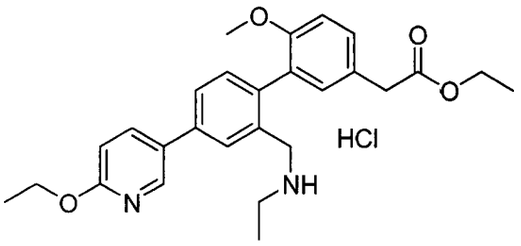
Etapa 5: ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético etil éster

[0610] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido {4'-Bromo-2'-[(tert-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster y bis(pinacolato)diboro.



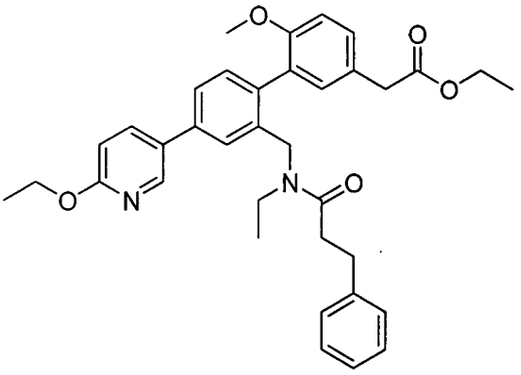
Etapa 6: ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster

[0611] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético etil éster y 5-bromo-2-etoxipiridina.



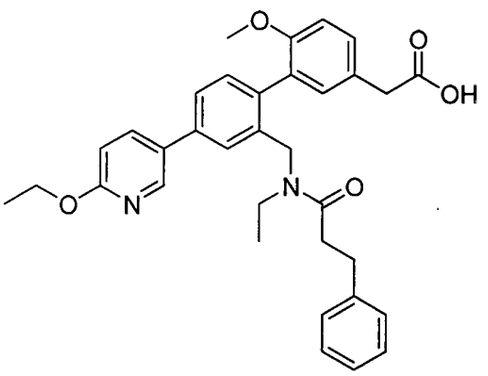
Etapa 7: ácido [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster, clorhidato

[0612] ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster (1.09g, 2.0mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se trató con HCl 4N en 1,4-dioxano (6mL, 24.0mmol) a temperatura ambiente, hasta que se observó conversión completa por LCMS analítica. La mezcla fue concentrada para dar el compuesto del título.



Etapa 8: ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético etil éster

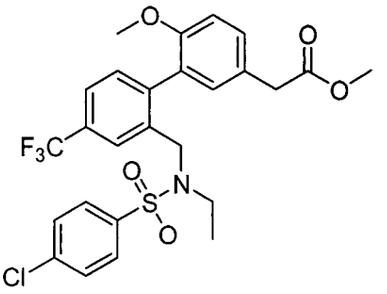
[0613] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster, clorhidato y cloruro de hidrocinamoilo.



Etapa 9: ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético

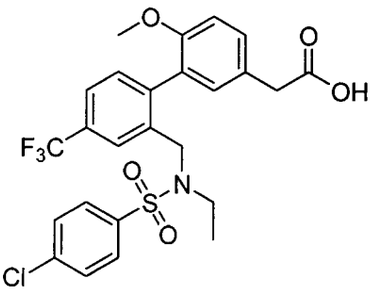
[0614] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 553.

Ejemplo 47: Síntesis de ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-100)



Etapa 1: ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

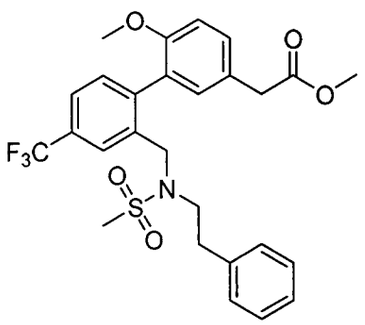
[0615] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.096g, 0.25mmol) y 4-clorobencenosulfonil cloruro (0.070g, 0.33mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se añadió trietilamina (0.06mL, 0.45mmol), y la mezcla fue agitada durante 15 minutos a temperatura ambiente. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la solución fue concentrada y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

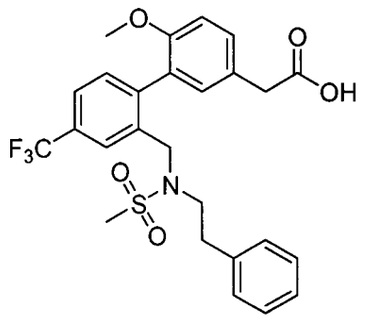
[0616] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 542.

Ejemplo 48: Síntesis de ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-101)



Etapa 1: ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

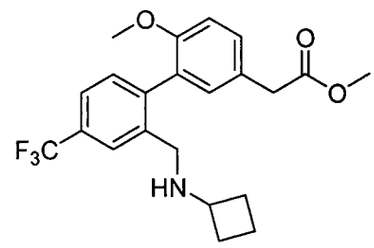
[0617] A ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster (0.068g, 0.15mmol) y trietilamina (0.02mL, 0.16mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.01mL, 0.16mmol), y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Aún había material de partida presente por LCMS analítica, así que se añadió una cierta cantidad de cloruro de metanosulfonilo, y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de metanosulfonilo adicional y trietilamina después de 20 horas para impulsar la reacción a su terminación. La solución fue diluida entonces con CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa acuosa fue separada y extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

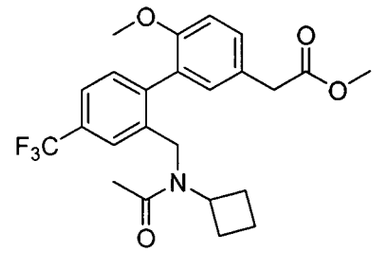
[0618] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+23 es 544.

Ejemplo 49: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-30)



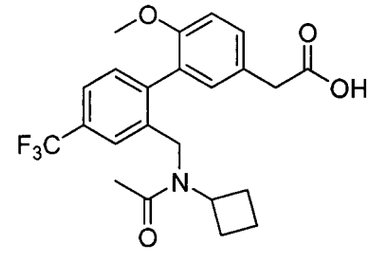
Etapa 1: ácido (2'-Ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0619] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y ciclobutilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

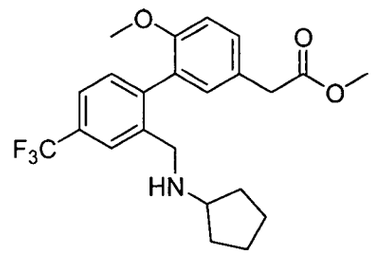
[0620] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

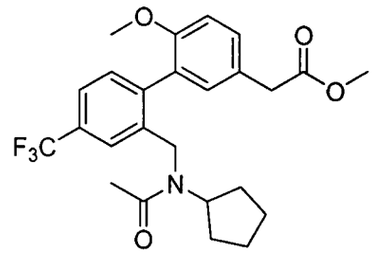
[0621] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 436.

Ejemplo 50: Síntesis de ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31)



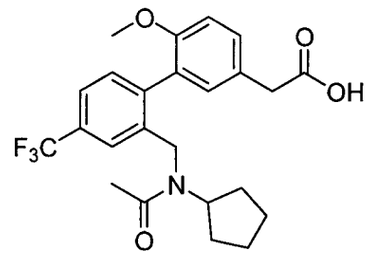
Etapa 1: ácido (2'-Ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0622] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y ciclopentilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

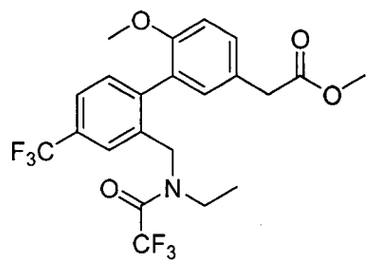
[0623] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 3: ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

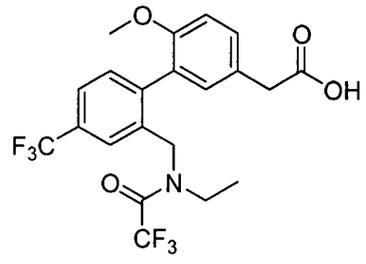
[0624] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 450.

Ejemplo 51: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-32)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

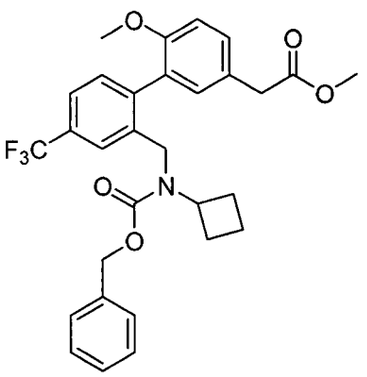
[0625] Una solución de ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.106g, 0.28mmol) y trietilamina (0.06mL, 0.42mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se enfrió a -78°C. Se añadió anhídrido trifluoroacético (0.06mL, 0.42mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de trietilamina y anhídrido trifluoroacético. Después de 2 horas, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

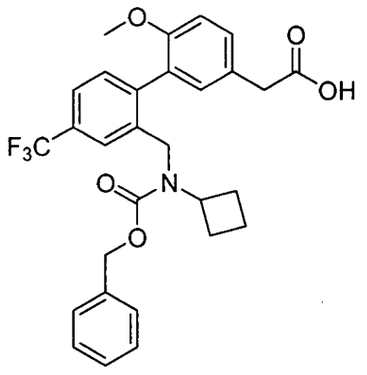
[0626] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 464.

Ejemplo 52: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34))



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

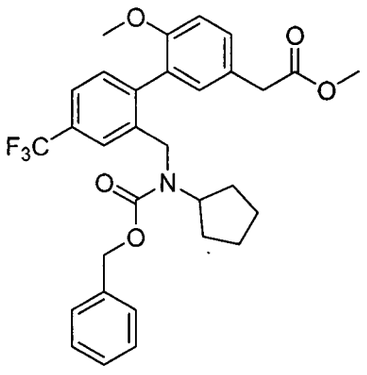
[0627] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclobutilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

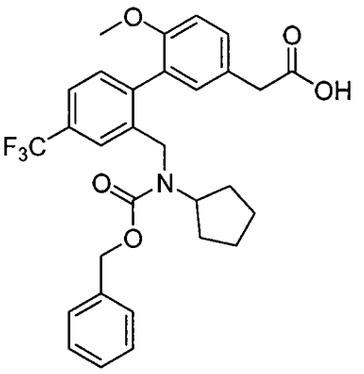
[0628] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 528.

Ejemplo 53: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-35)



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

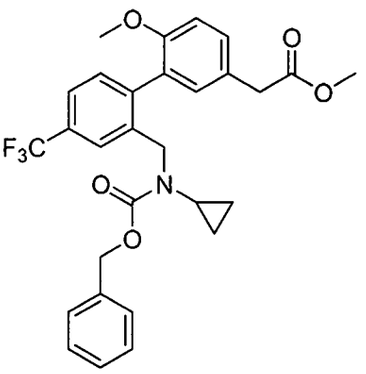
[0629] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclopentilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0630] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 542.

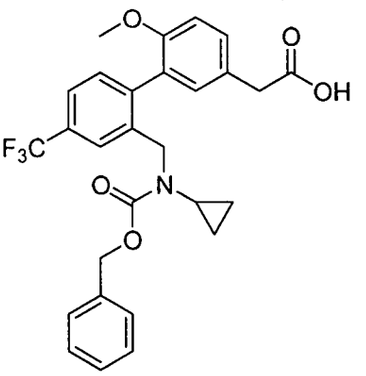
Ejemplo 54: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36)



Etapa 1: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0631] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.

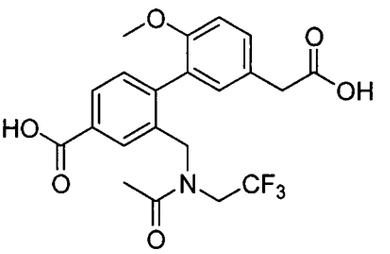
196



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

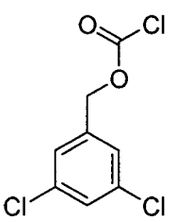
[0632] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 514.

Ejemplo 55: Síntesis de ácido 2-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37)



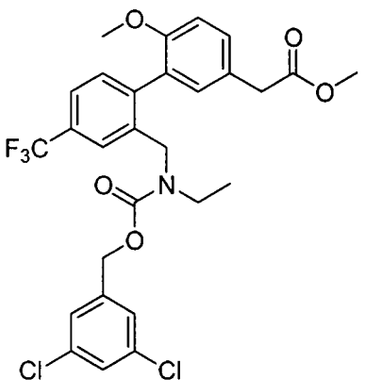
[0633] Ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (0.709g, 1.46mmol) se disolvió en NaOH acuoso 1N (4mL, 4mmol) con calentamiento, y se agitó a 100°C por 1 hora. Se añadió etilen glicol (10mL), y la reacción fue sometida a agitación a 150°C por 3 horas. Se añadieron pellas de hidróxido de sodio (0.727g, 18.2mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 150°C durante la noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue neutralizada con HCl acuoso 1N y se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa. El material aislado fue repurificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 440.

Ejemplo 56: Síntesis de ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-38)



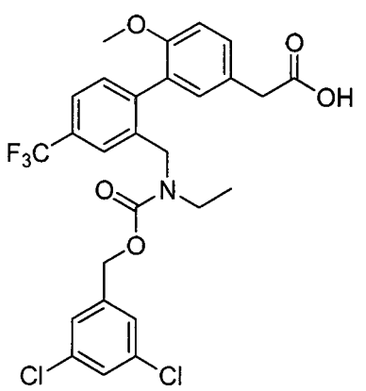
Etapa 1: 3,5-Dicloroclorofórmiato de bencilo

[0634] A 3,5-dicloroalcohol bencílico (0.201g, 1.06mmol) en CH_2Cl_2 (0.5mL) se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0.42mL, 0.79mmol), y la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos para dar el compuesto del título, el cual fue usado directamente en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

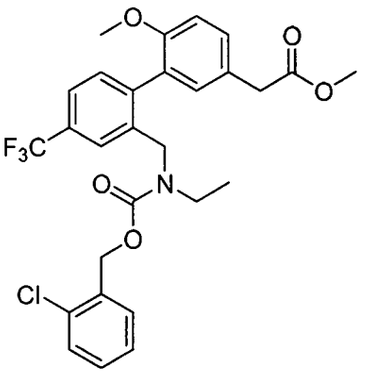
[0635] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.101g, 0.26mmol) y diisopropiletilamina (0.23mL, 1.32mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se añadió 3,5-dicloroclorofórmiato de bencilo (1.06mmol) en CH_2Cl_2, y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. La mezcla fue diluida con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se decantaron y se concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

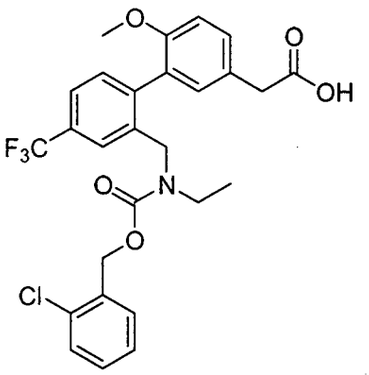
[0636] Ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.088g, 0.15mmol) en THF (1mL) y MeOH (0.8mL) se hidrolizó con NaOH acuoso 1N (0.5mL) por 2.5 horas. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se decantaron y se concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 571.

Ejemplo 57: Síntesis de ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-39)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

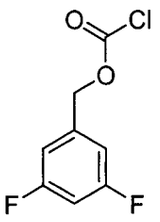
[0637] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.103g, 0.27mmol) y trietilamina (0.06mL, 0.40mmol) en CH_2Cl_2 (1mL) se añadió 2-clorocloroformiato de bencilo (0.06mL, 0.40mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se decantaron y se concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

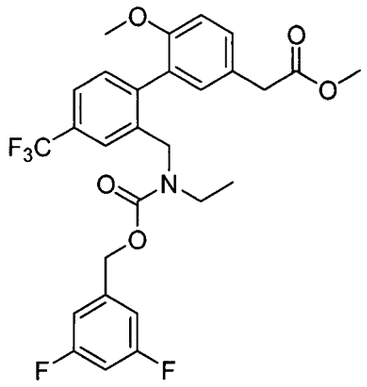
[0638] ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.27mmol) en THF (1mL) y MeOH (0.8mL) se hidrolizó con NaOH acuoso 1N (0.7mL) por 1 hora. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 536.

Ejemplo 58: Síntesis de ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-40)



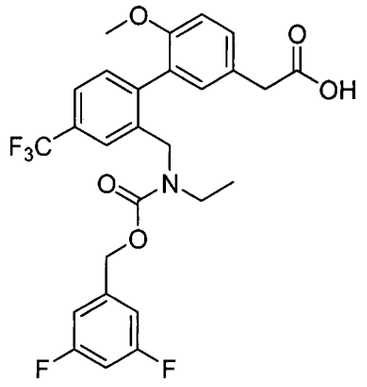
Etapa 1: 3,5-Difluorocloroformiato de bencilo

[0639] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3,5-difluoroalcohol bencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0640] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 3,5-difluorocloroformiato de bencilo.

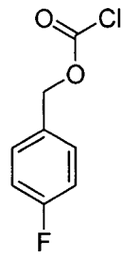


Etapa 3: ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0641] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 538.

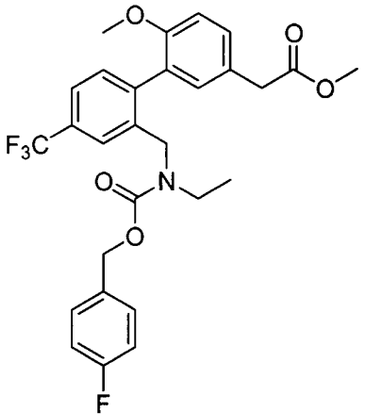
Ejemplo 59: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-41)

200



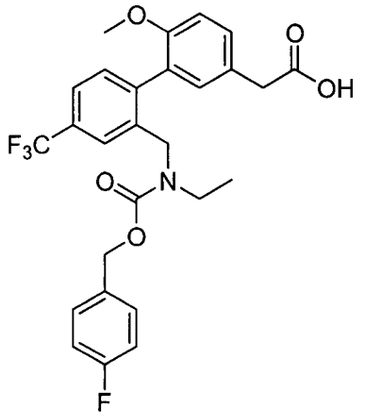
Etapa 1: 4-Fluorocloroformiato de bencilo

[0642] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 4-fluoroalcohol bencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

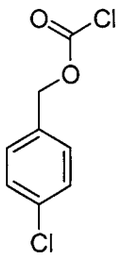
[0643] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 4-fluorocloroformiato de bencilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

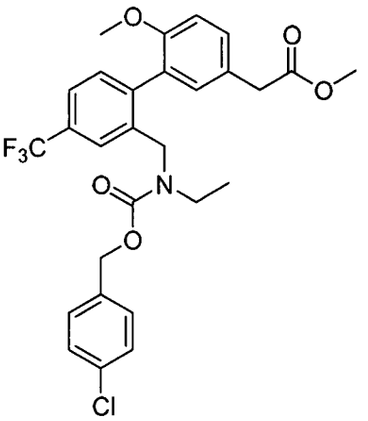
[0644] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 520.

Ejemplo 60: Síntesis de ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-42)



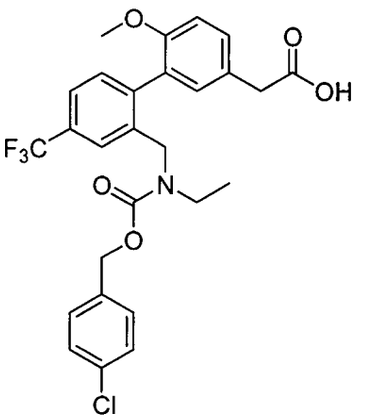
Etapa 1: 4-Clorocloroformiato de bencilo

[0645] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 4-cloroalcohol bencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

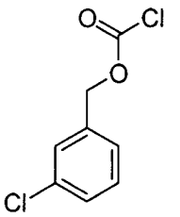
[0646] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 4-clorocloroformiato de bencilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

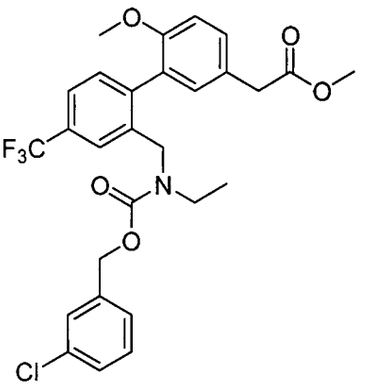
[0647] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 536.

Ejemplo 61: Síntesis de ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-43)



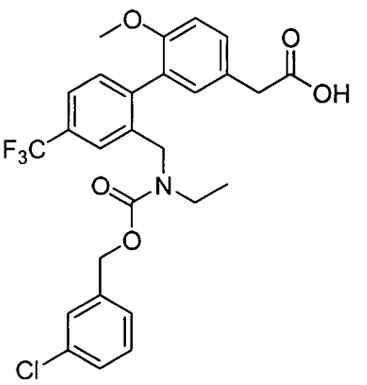
Etapa 1: 3-Clorocloroformiato de bencilo

[0648] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-cloroalcohol bencílico y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

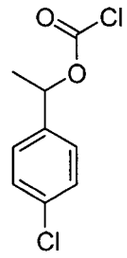
[0649] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 3-clorocloroformiato de bencilo.



Etapa 3: ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

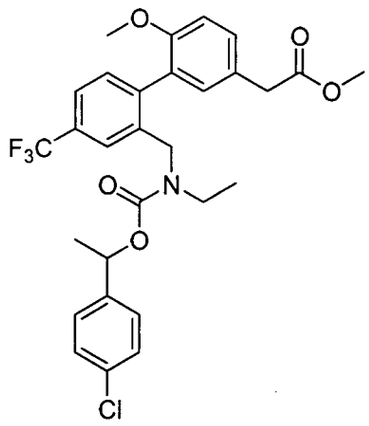
[0650] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 536.

Ejemplo 62: Síntesis de ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-44)



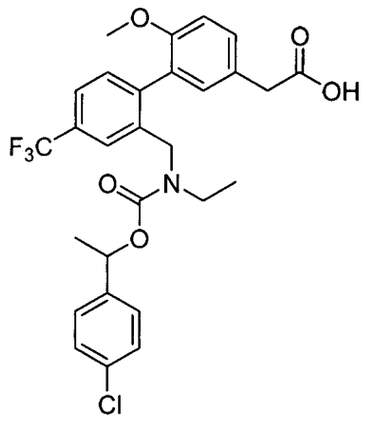
Etapa 1: 1-(4-Clorofenil)etil Cloroformiato

[0651] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 1-(4-clorofenil)etanol y fosgeno (20% en tolueno).



Etapa 2: ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

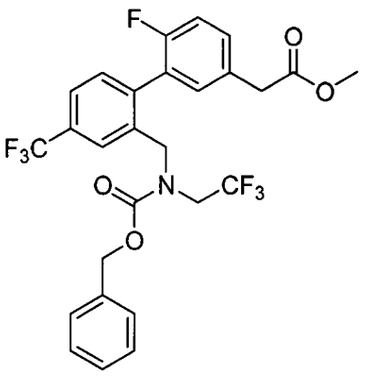
[0652] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 1-(4-clorofenil)etil cloroformiato.



Etapa 3: ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

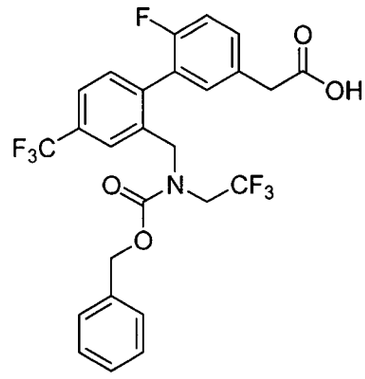
[0653] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster. M+H es 550.

Ejemplo 63: Síntesis de ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-49)



Etapa 1: ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

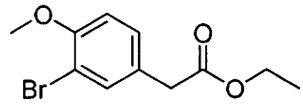
[0654] Ácido {6-Fluoro-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster (0.26g, 0.62mmol), cloroformiato de bencilo (0.13mL, 0.93mmol), y trietilamina (0.13mL, 0.93mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2.1mL), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se agregó una cierta cantidad de cloroformiato de bencilo (0.13mL, 0.93mmol), y trietilamina (0.13mL, 0.93mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. Aún había material de partida presente, así que así que se llevó a cabo un tratamiento acuoso, y el residuo se disolvió en DMF y se enfrió a 0°C. Se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.030g, 0.75mmol), seguido por cloroformiato de bencilo (0.13mL, 0.93mmol), y la reacción fue agitada durante 20 minutos. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

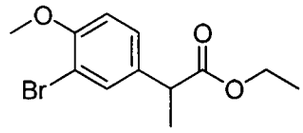
[0655] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 544.

Ejemplo 64: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-98)



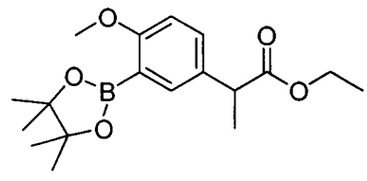
Etapa 1: ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético etil éster

[0656] Una solución de 3-bromo-4-metoxifenilácido acético (3.0g, 12.2mmol) en EtOH y ácido sulfúrico se agitó a 100°C por 2 horas. La mezcla fue concentrada y se sometió a partición entre EtOAc y H_2O, y la capa orgánica fue separada para dar el compuesto del título.



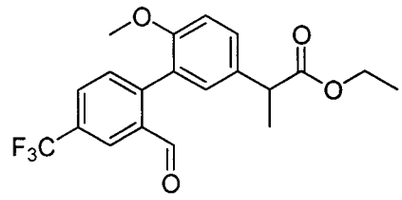
Etapa 2: ácido 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico etil éster

[0657] A ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético etil éster (12.2mmol) en THF se añadió yodometano (0.75mL, 12.2mmol), y la mezcla se sometió a enfriamiento a -78°C. Se agregó bis(trimetilsilil)amida de sodio (1M en THF; 12.2mL, 12.2mmol) se añadió en ese momento y por tratamiento posterior se obtuvo el compuesto del título.



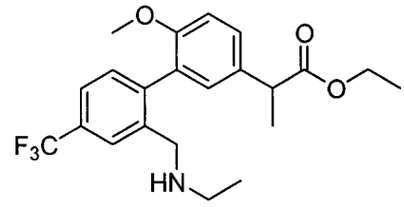
Etapa 3: ácido 2-[4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico etil éster

[0658] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-propiónico etil éster y bis(pinacolato)diboro.



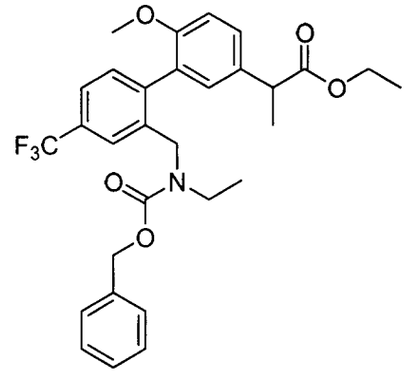
Etapa 4: ácido 2-(2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster

[0659] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-[4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-propiónico etil éster y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



Etapa 5: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster

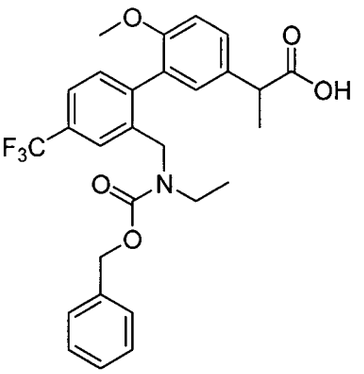
[0660] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 6: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster

[0661] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster y cloroformiato de bencilo.

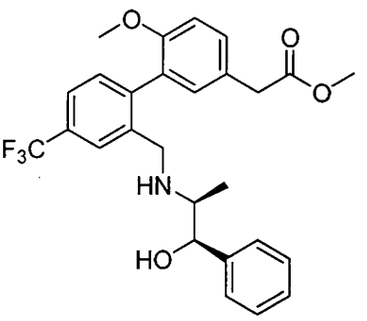
207



Etapa 7: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

[0662] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster.

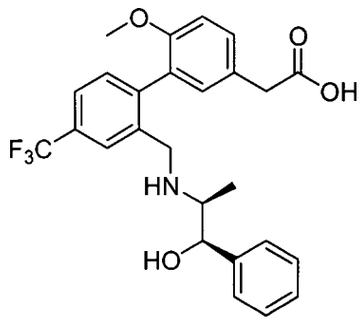
Ejemplo 65: Síntesis de ácido {2'-[((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-102)



Etapa 1: ácido {2'-[((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

[0663] Ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.094g, 0.27mmol), (1R,2S)-(-)-norefedrina (0.054g, 0.35mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.113g, 0.53mmol) se combinaron en dicloroetano (1mL). Se añadió ácido acético (1 gota), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Por cromatografía de capa fina analítica se detectó que sólo había presente material de partida, así que la reacción se calentó a 50°C y se agitó durante la noche. Por LCMS analítica se demostró que aún había algún material de partida presente, así que se agregó una cierta cantidad de (1R,2S)-(-)-norefedrina (0.057g, 0.38mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.115g, 0.53mmol), y la reacción fue agitada durante 3.5 horas a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y NaHCO3 acuoso saturado, y la capa acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue

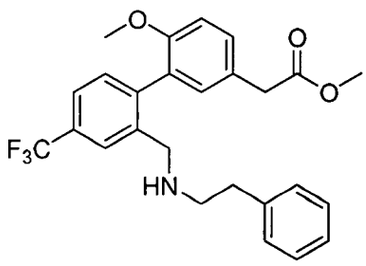
purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0664] Ácido {2'-[((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster (0.0^{21}g, 0.04mmol) en MeOH (0.33mL) y THF (0.4mL) se trató con NaOH acuoso 1N (0.1mL) y se agitó a temperatura ambiente por 4 horas. Por LCMS analítica se demostró que aún había algún material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de NaOH acuoso 1N (0.05mL), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. Por LCMS analítica se demostró que aún había material de partida, así que se añadió una cierta cantidad de NaOH acuoso 1N (0.1mL), y la reacción fue agitada durante 4 horas. Después de tratar con CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1N, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.

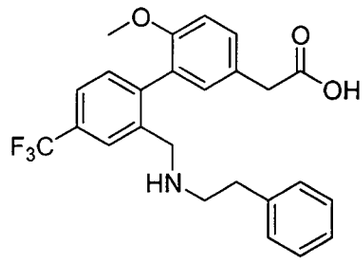
Ejemplo 66: Síntesis de ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-103)



Etapa 1: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

[0665] A una solución de ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.277g, 0.79mmol) y 2-feniletilamina (0.15mL, 1.18mmol) en CH_2Cl_2 (4mL) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0.251g, 1.18mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La LCMS analítica indicó que aún había algún material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de 2-feniletilamina (0.15mL, 1.18mmol), junto con ácido acético (1 gota), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Por LCMS analítica se demostró que aún había material de partida, así que se añadió una cierta

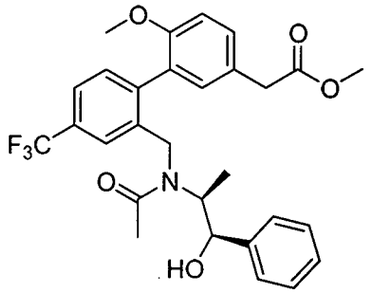
cantidad de triacetoxiborohidruro de sodio (0.260g, 1.23mmol), y la reacción fue agitada durante 2.5 horas. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (0.500g, 2.36mmol), y la reacción fue agitada durante 1.5 horas, hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. La mezcla fue tratada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

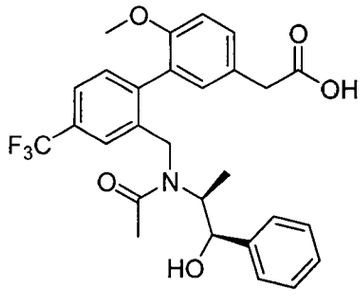
[0666] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 65, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [6-Metoxi-2'-(fenetilamino-metil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster.

Ejemplo 67: Síntesis de ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-104)



Etapa 1: ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

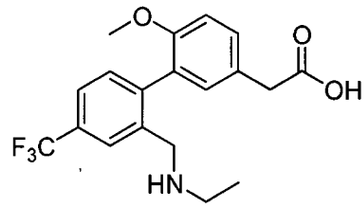
[0667] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido {2'-[((1S,2R)-2-Hidroxi-1-metil-2-fenil-etilamino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0668] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 516.

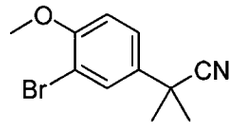
Ejemplo 68: Síntesis de ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-105)



Etapa 1: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

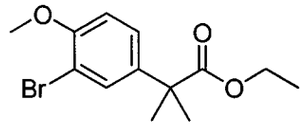
[0669] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster.

Ejemplo 69: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115)



Etapa 1: 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo

[0670] A 3-bromo-4-metoxifenilacetonitrilo (1.013g, 4.48mmol) y yodometano (0.62mL, 9.85mmol) en THF (10mL) a -78°C se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio(1M en THF; 9.9mL, 9.9mmol), y la reacción fue sometida a agitación a -78°C por 20 minutos. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y HCl acuoso 1N, y la mezcla acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.

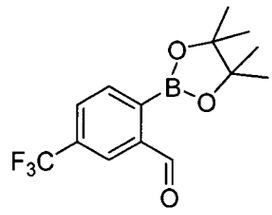


Etapa 2: ácido 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico etil éster

[0671] 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propionitrilo (1.166g, 4.48mmol) se trató con hidróxido de potasio(2.1g, 35.8mmol) en t-BuOH (10mL), y la reacción fue sometida a agitación a 85°C durante la noche. La LCMS analítica indicó que no restaba material de partida, así que la mezcla fue tratada con EtOAc y HCl acuoso 1N, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo se disolvió en EtOH con calentamiento, y luego se añadió cloruro de tionilo (0.65mL, 8.96mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. La LCMS analítica indicó que no había ocurrido reacción, así que se añadió una cierta cantidad de cloruro de tionilo, y la reacción fue

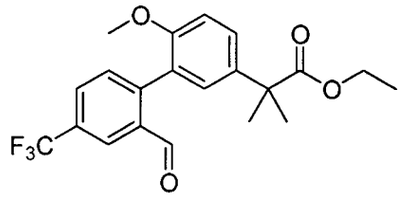
211

agitada durante otras 4 horas. Se añadió ácido sulfúrico (5 gotas), y la reacción fue sometida a agitación con reflujo, pero la LCMS analítica indicó que no había ocurrido reacción. La mezcla fue neutralizada con NaOH acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas fueron combinadas y concentradas. El residuo se disolvió en etilen glicol (10mL) y se trató con hidróxido de potasio(2.26g, 40.2mmol) y H_2O (1mL) para asegurar hidrólisis complete del ácido. La reacción se agitó durante la noche a 150°C, y luego se enfrió a temperatura ambiente y se trató con EtOAc y HCl acuoso 1N. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se decantó y se concentró, y el residuo se disolvió en EtOH (10mL) y se trató con cloruro de tionilo (0.65mL, 8.96mmol). La LCMS analítica indicó que no había ocurrido reacción después de 20 minutos, así que se añadió ácido sulfúrico, y la reacción fue sometida a agitación a 80°C por 4 días. La mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se decantaron y se concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



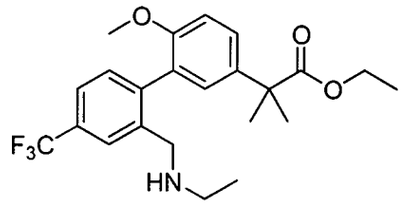
Etapa 3: 2-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-benzaldehído

[0672] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-trifluorometil-benzaldehído y bis(pinacolato)diboro.



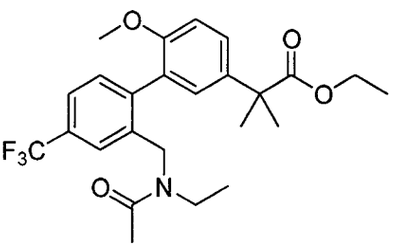
Etapa 4: ácido 2-(2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico etil éster

[0673] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(3-Bromo-4-metoxi-fenil)-2-metil-propiónico etil éster y 2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-benzaldehído.



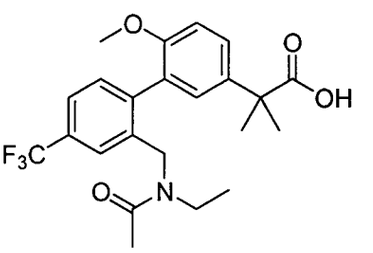
Etapa 5: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico etil éster

[0674] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 6: ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico etil éster

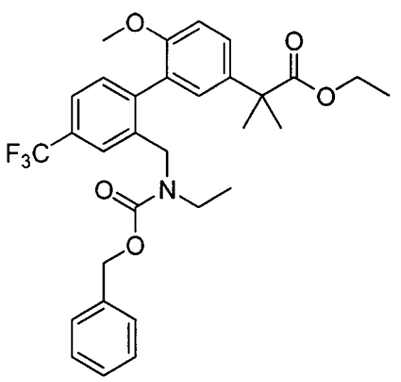
[0675] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico etil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 7: ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

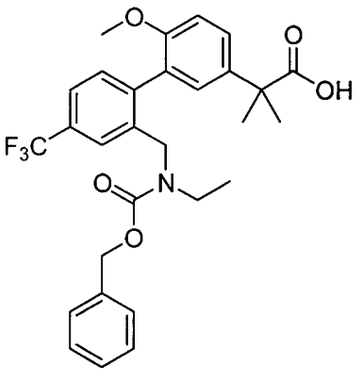
[0676] A ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico etil éster (0.290g, 0.63mmol) en THF (2.6mL) y EtOH (2mL) se añadió NaOH acuoso 1N (1.9mL), y la reacción fue sometida a agitación a 50°C durante la noche. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de NaOH acuoso 1N (1mL), y la reacción fue sometida a agitación a 70°C por 2 horas. Se añadió NaOH acuoso 1N adicional (1mL), y la reacción fue agitada durante otras 6 horas. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1N, y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se decantó y se concentró. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 438.

Ejemplo 70: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116)



Etapa 1: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico etil éster

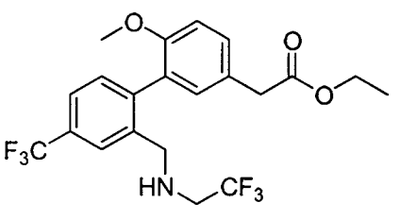
[0677] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-2-metil-propiónico etil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico

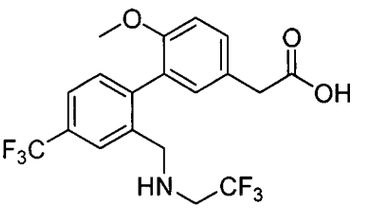
[0678] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 69, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico etil éster. M+H es 530.

Ejemplo 71: Síntesis de ácido {6-Metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-133)



Etapa 1: ácido {6-Metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

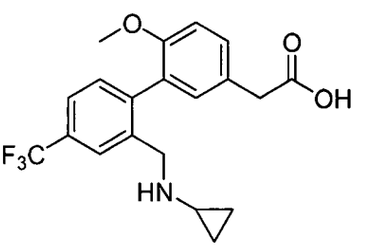
[0679] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y clorhidrato de 2,2,2-Trifluoroetilamina.



Etapa 2: ácido {6-Metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

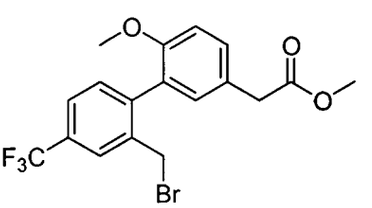
[0680] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {6-Metoxi-2'-[(2,2,2-trifluoro-etilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster.

Ejemplo 72: Síntesis de ácido (2'-Ciclopropilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-134)



[0681] Ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0.054g, 0.10mmol) y paladio al 10% sobre carbono (17.5g) se combinaron en MeOH (2mL) y se agitó bajo un balón de H_2 a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se filtró y concentró para dar el compuesto del título.

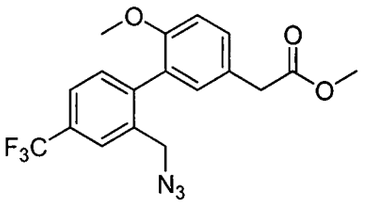
Ejemplo 73: Síntesis de ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-141)



Etapa 1: ácido (2'-Bromometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

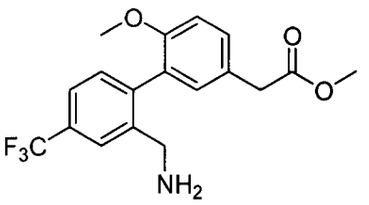
[0682] A ácido (2'-Hidroximetil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (1.855g, 5.23mmol) en DME (19mL) se añadió tribromuro de fósforo(0.74mL, 7.85mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla se sometió a enfriamiento a 0°C, y $NaHCO_3$ acuoso saturado y se agregó luego EtOAc. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y

concentraron. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



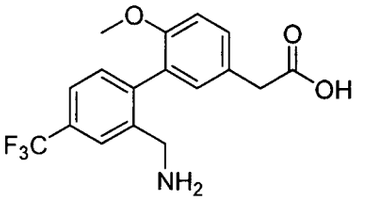
Etapa 2: ácido (2'-Azidometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0683] A ácido (2'-Bromometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.867g, 2.08mmol) en DMSO (9mL) se añadió azida de sodio (0.175g, 2.49mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 60°C por 4 horas. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y H_2O. La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, luego salmuera, y se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0684] ácido (2'-Azidometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.784g, 2.07mmol) y paladio al 10% sobre carbono (440g) se combinaron en MeOH (8mL) y se agitó bajo un balón de H_2 a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla se filtró y concentró, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa. Las fracciones deseadas fueron combinadas, concentradas, y el material aislado fue diluido con EtOAc y neutralizado con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se decantó y se concentró para dar el compuesto del título.

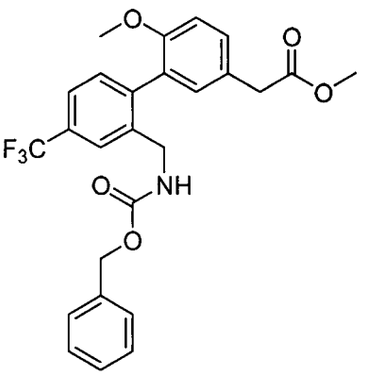


Etapa 4: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0685] Ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.058g, 0.17mmol) en THF (0.59mL) y MeOH (0.47mL) se trató con NaOH acuoso 1N (0.17mL, 0.17mmol) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que la reacción fue sometida a agitación a 50°C por 4.5 horas. La LCMS analítica mostró que no había ocurrido cambio alguno, así que se añadió una

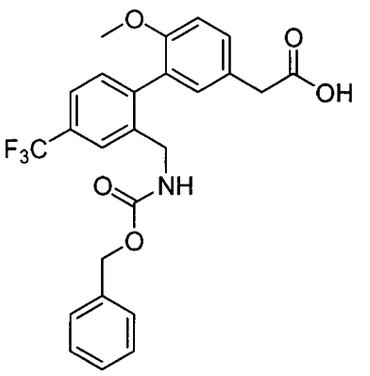
cierta cantidad de NaOH acuoso 1N (0.20mL, 0.20mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 50°C durante la noche. La mezcla se sometió a enfriamiento a temperatura ambiente y se acidificó con HCl acuoso 1N. La mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2, y luego diluida con salmuera y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, fueron filtradas, y concentradas para dar el compuesto del título.

Ejemplo 74: Síntesis de ácido[2'-(Benciloxicarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]- acético (Compuesto 1-142)



Etapa 1: ácido[2'-(Benciloxicarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

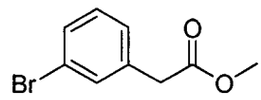
[0686] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 2: ácido[2'-(Benciloxicarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

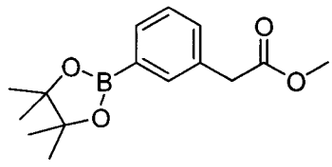
[0687] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido[2'-(Benciloxicarbonilamino-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]- acético metil éster.

Ejemplo 75: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143)



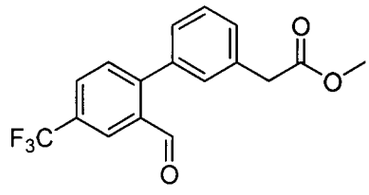
Etapa 1: ácido (3-bromo-fenil)-acético metil éster

[0688] A 3-bromofenilácido acético (5.03g, 23.4mmol) en MeOH (50mL) se añadió cloruro de tionilo (3.4mL, 46.8mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 65°C por 5 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue sometido a partición entre CH_2Cl_2 y $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se basificó con NaOH acuoso 1N, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



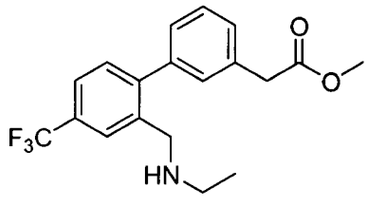
Etapa 2: ácido [3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster

[0689] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-bromo-fenil)-acético metil éster y bis(pinacolato)diboro.



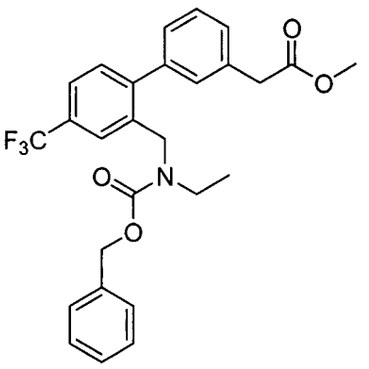
Etapa 3: ácido (2'-Formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0690] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



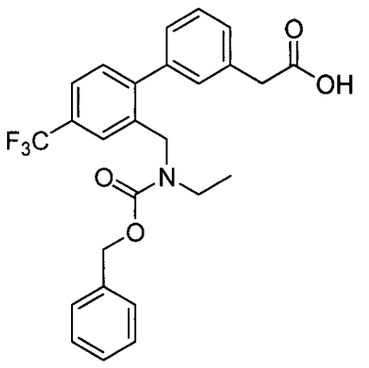
Etapa 4: ácido (2'-Etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

[0691] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 5: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

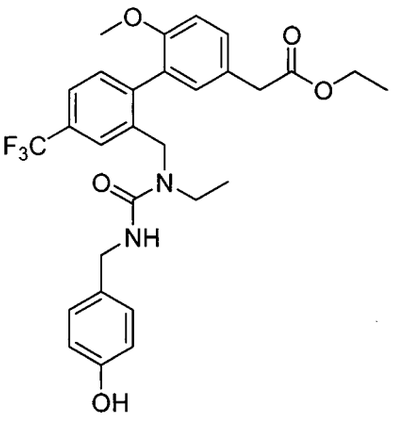
[0692] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 6: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

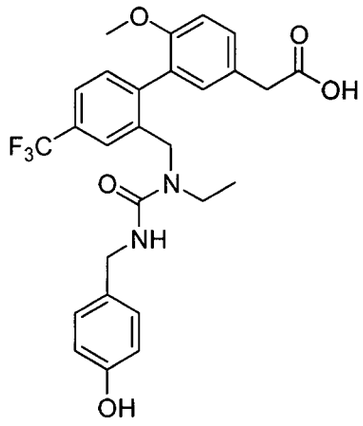
[0693] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 472.

Ejemplo 76: Síntesis de ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-252)



Etapa 1: ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

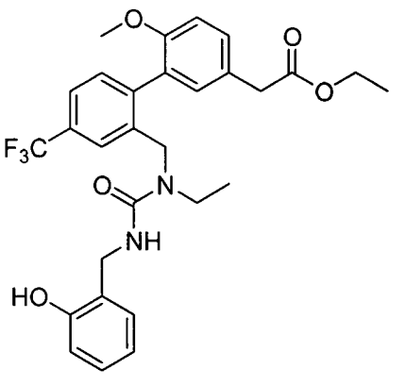
[0694] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.59g, 1.49mmol) y diisopropiletilamina (0.65mL, 3.73mmol) en CH_2Cl_2 (6mL) a 0°C se añadió fosgeno (20% en tolueno; 1.2mL, 2.24mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. Se agregaron 4-Hidroxibencilamina (0.278g, 2.24mmol) y trietilamina (1mL, 7.47mmol), y la reacción fue agitada durante 2 horas. Por LCMS analítica se encontró que aún había material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de 4-hidroxibencilamina (0.184g, 1.49mmol), y la reacción fue agitada durante otros 30 minutos. La mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

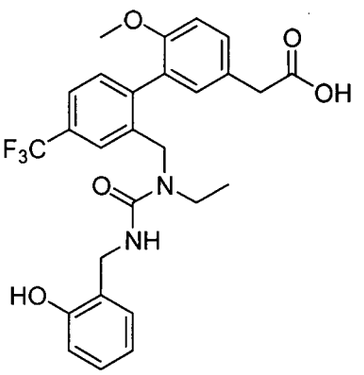
[0695] Ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.535g, 0.98mmol) en THF (5mL) y EtOH (4mL) se trató con NaOH acuoso 1N (3mL), y la reacción fue agitada durante 2.5 horas. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de NaOH acuoso 1N, y la reacción se calentó con una pistola de calor. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y HCl acuoso 1N, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y concentró para dar el compuesto del título. M+H es 517.

Ejemplo 77: Síntesis de ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-253)



Etapa 1: ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

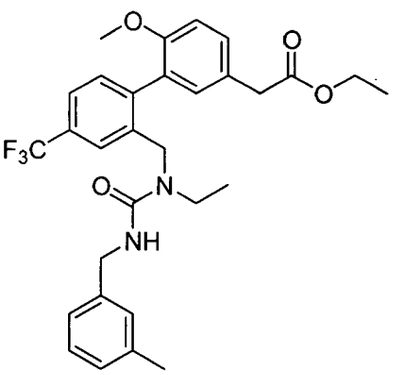
[0696] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 2-hidroxibencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

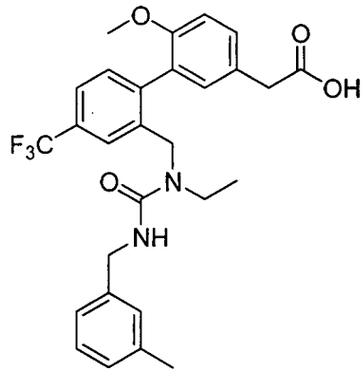
[0697] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 517.

Ejemplo 78: Síntesis de ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-257)



Etapa 1: ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

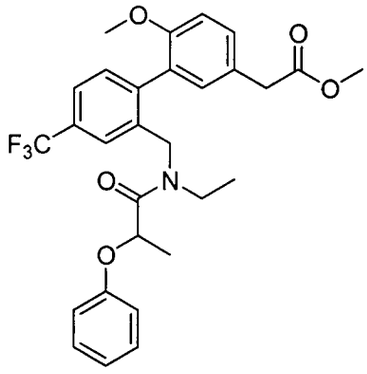
[0698] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 3-(aminometil)fenol.



Etapa 2: ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

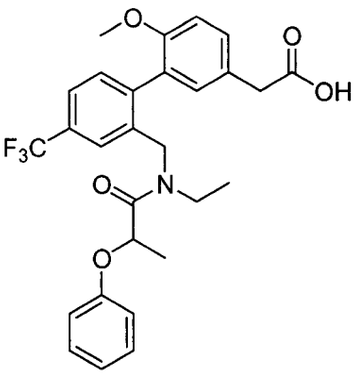
[0699] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 76, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 517.

Ejemplo 79: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-45)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

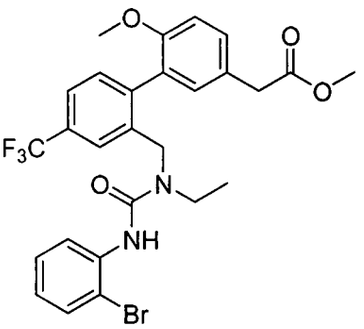
[0700] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 2-fenoxipropionil cloruro.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

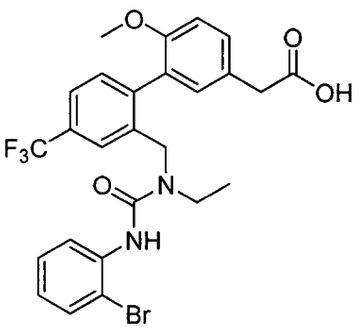
[0701] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 516.

Ejemplo 80: Síntesis de ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-47)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster

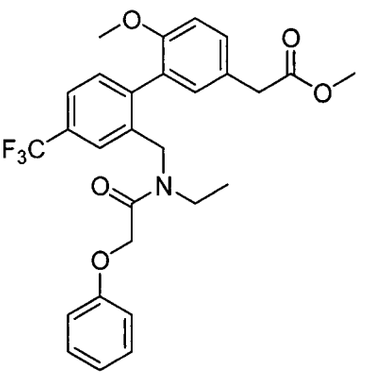
[0702] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 2-bromofenil isocianato.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

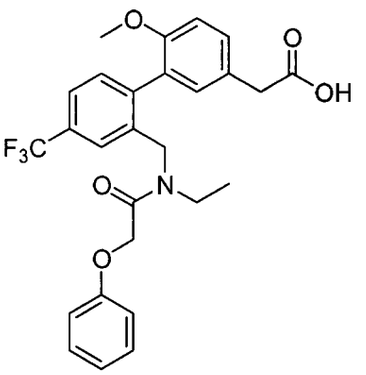
[0703] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético metil éster. M+H es 566.

Ejemplo 81: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-48)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

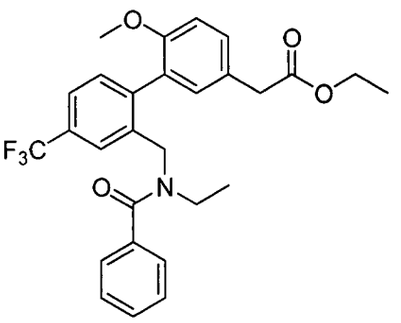
[0704] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y fenoxicloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

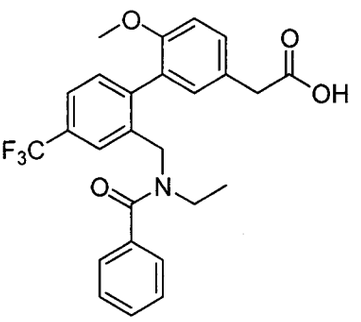
[0705] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster. M+H es 502.

Ejemplo 82: Síntesis de ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-80)



Etapa 1: ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

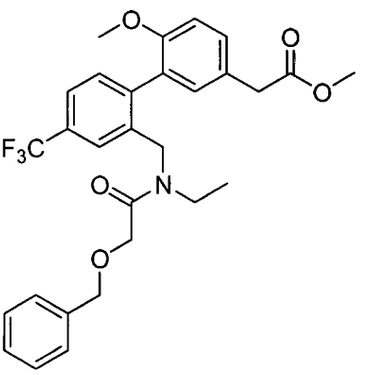
[0706] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y cloruro de benzoilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

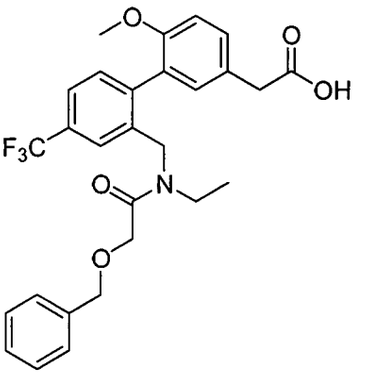
[0707] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster.

Ejemplo 83: Síntesis de ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético (Compuesto 1-92)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético metil éster

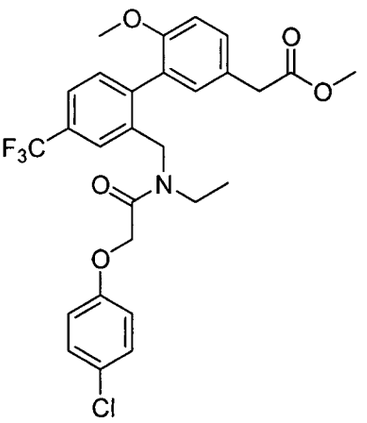
[0708] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y benciloxicloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético

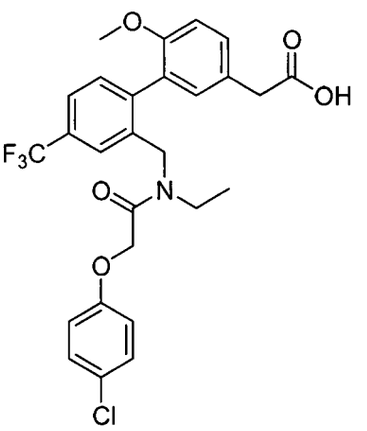
[0709] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético metil éster.

Ejemplo 84: Síntesis de ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-93)



Etapa 1: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

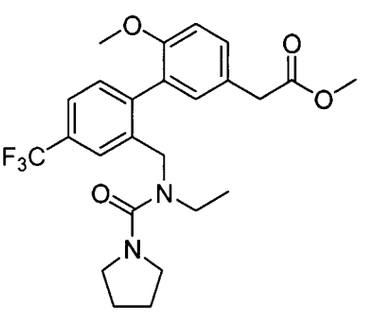
[0710] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster y 4-clorofenoxicloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

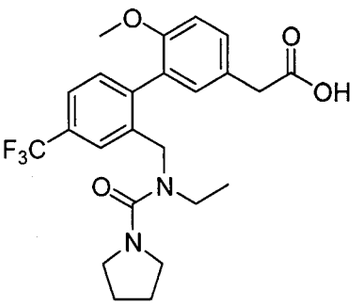
[0711] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster.

Ejemplo 85: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-97)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster

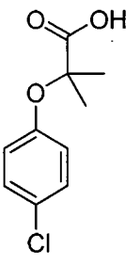
[0712] A una solución de ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.207g, 0.54mmol) y diisopropiletilamina (0.38mL, 2.16mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0.43mL, 0.81mmol), y la reacción fue agitada durante 2 horas. Se añadió pirrolidina (0.13mL, 1.62mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 0°C por 30 minutos. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

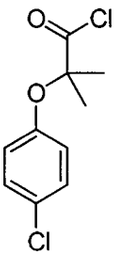
[0713] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster.

Ejemplo 86: Síntesis de ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-118)



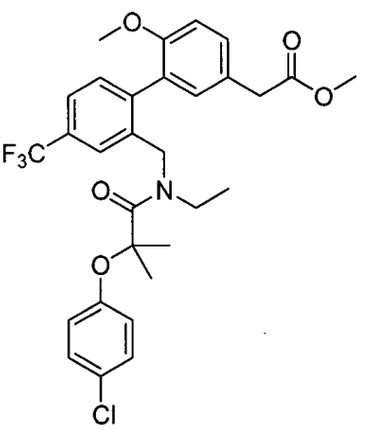
Etapa 1: ácido 2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propiónico

[0714] Una solución de ácido 2-(4-clorofenoxi)isobutírico etil éster (1.0g, 4.12mmol) en THF (10mL) se trató con LiOH acuoso 1N (10mL) y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N a pH 3-4 y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas para dar el compuesto del título.



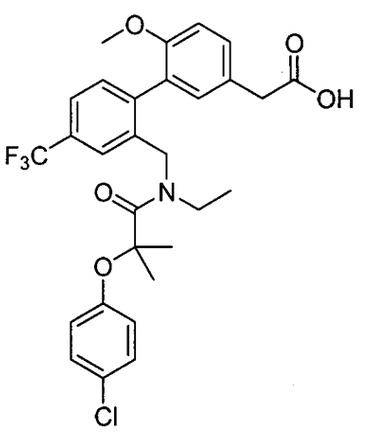
Etapa 2: 2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil cloruro

[0715] Ácido 2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propiónico (0.124g, 0.58mmol) y trietilamina (0.09mL, 0.62mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió Cloruro de oxalilo (0.05mL, 0.62mmol), seguido por DMF (3 gotas), y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas para dar el compuesto del título, el cual fue usado directamente en la siguiente etapa.



Etapa 3: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster

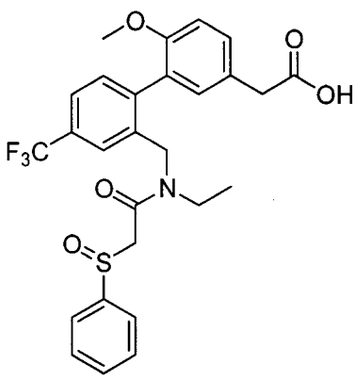
[0716] A una solución de 2-(4-cloro-fenoxi)-2-metil-propionil cloruro (0.58mmol) en CH_2Cl_2 se añadió ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.200g, 0.52mmol) en trietilamina (0.17mL, 1.23mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía sobre sílica gel (10-30% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 4: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

[0717] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético metil éster. M+H es 565.

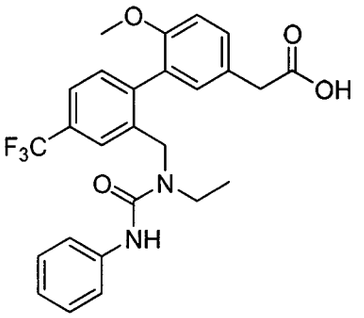
Ejemplo 87: Síntesis de ácido (2'-{[(2-Bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2-Bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

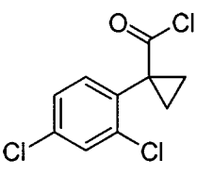
[0718] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético. M+H es 534.

Ejemplo 88: Síntesis de ácido [2'-(1-Etil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-121)



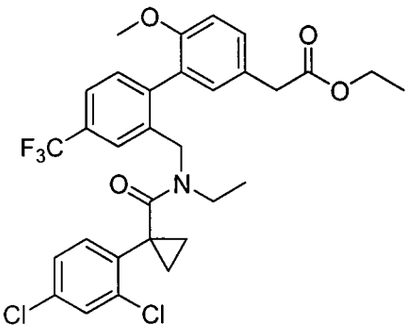
[0719] A una solución de ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0.072g, 0.13mmol) en EtOH se añadió paladio al 10% sobre carbono (0.020g), y la reacción se agitó bajo H_2 usando un aparato de Parr durante la noche. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de Celite y concentrada, y el residuo se acidificó con HCl acuoso 1N y se extrajo con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-60% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título. M+H es 487.

Ejemplo 89: Síntesis de ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-131)



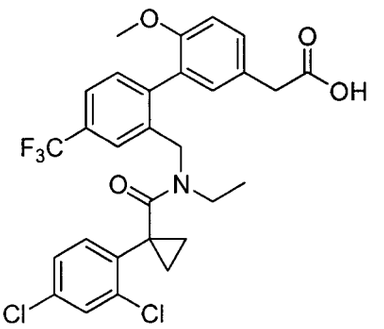
Etapa 1: 1-(2,4-Dicloro-fenil)-cloruro de ciclopropanocarbonilo

[0720] ácido 1-(2,4-Diclorofenil)-ciclopropano carboxílico(0.086g, 0.37mmol) y trietilamina (0.08mL, 0.56mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de oxalilo (0.05mL, 0.56mmol), seguido por DMF (3 gotas), y la reacción fue agitada durante 20 minutos a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente para dar el compuesto del título, el cual fue usado directamente en la siguiente etapa.



Etapa 2: ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

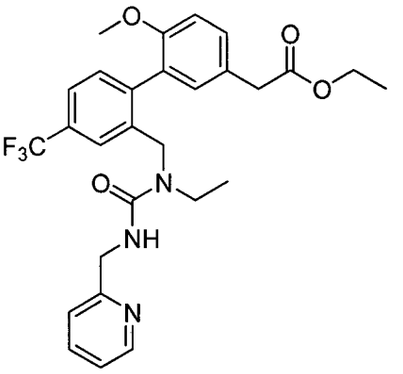
[0721] A una solución de 1-(2,4-dicloro-fenil)-cloruro de ciclopropanocarbonilo (0.37mmol) en CH_2Cl_2 se añadió trietilamina (0.16mL, 1.12mmol), y la mezcla fue agitada durante 10 minutos. Se añadió ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.146g, 0.37mmol) en CH_2Cl_2, y la reacción fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (0.1mL, 0.72mmol) adicional, y la reacción fue agitada durante otros 30 minutos. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se añadió otra porción de trietilamina (0.1mL, 0.72mmol) y la reacción fue agitada durante 1 hora y luego tratada con CH_2Cl_2 y H_2O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (10-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

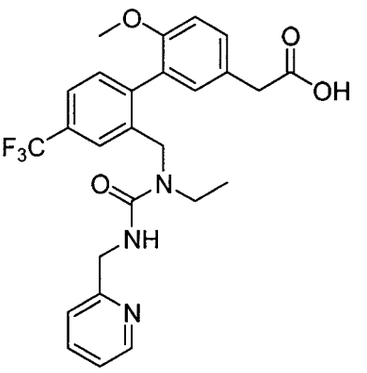
[0722] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 580.

Ejemplo 90: Síntesis de ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139)



Etapa 1: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

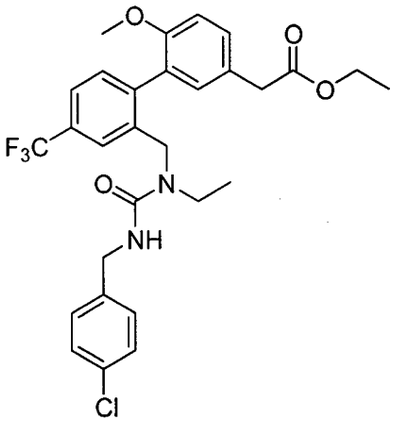
[0723] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.203g, 0.51mmol) y diisopropiletilamina (0.22mL, 1.28mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0.41mL, 0.77mmol) y la reacción fue agitada durante 2.5 horas. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió 2-(aminometil)piridina (0.08mL, 0.77mol) seguida por trietilamina (0.14mL, 1.02mmol), y la reacción se agitó por 30 minutos. La LCMS analítica indicó que aún había algún material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de trietilamina (0.07mL, 0.51mmol) y la reacción fue agitada durante 45 minutos. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (40-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

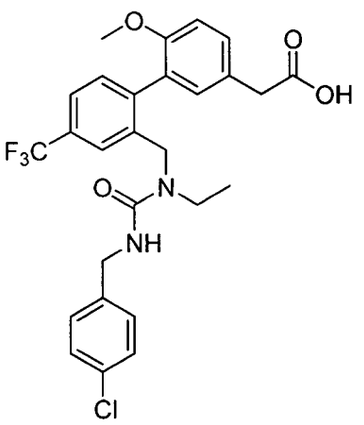
[0724] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 524.

Ejemplo 91: Síntesis de ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-140)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

[0725] A ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.196g, 0.50mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (0.^{21}mL, 1.24mmol), seguido por fosgeno (20% en tolueno, 0.39mL, 0.75mmol), y la mezcla fue agitada durante 3 horas. Se añadió 4-Clorobencilamina (0.09mL, 0.75mmol) seguido por trietilamina (0.14mL, 1.0mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió Trietilamina adicional (0.07mL, 0.5mmol) y la reacción fue agitada durante 1 hora y se trató entonces con CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica fue secada y concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

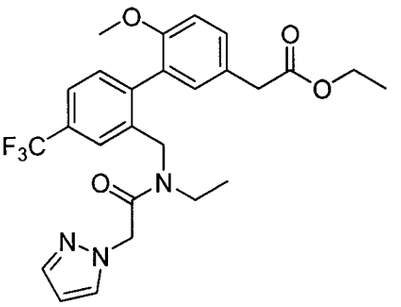


Etapa 2: ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0726] A ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.196g, 0.35mmol) en THF (2mL) y MeOH (2mL) se añadió LiOH acuoso 1N (2mL), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La

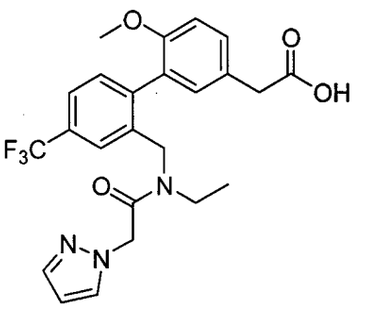
mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 535.

Ejemplo 92: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-148)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

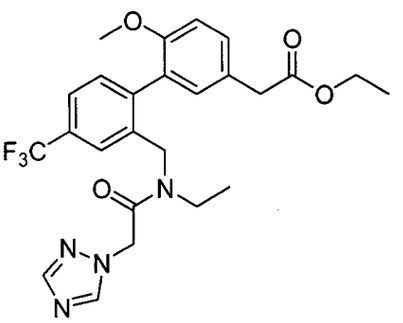
[0727] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 37, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-{[(2-Cloro-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y pirazol.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

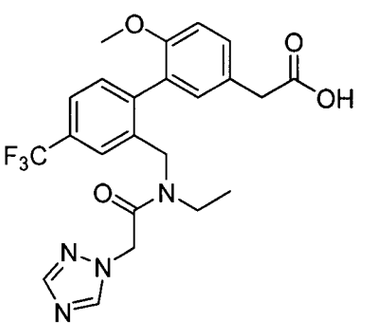
[0728] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 476.

Ejemplo 93: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

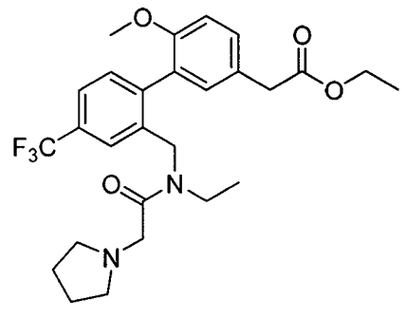
[0729] A una solución de 1,2,4-triazol (0.042g, 0.61mmol) en DMF a 0°C se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.044g, 1.1mmol), y la mezcla fue agitada durante 30 minutos. Se añadió ácido (2'-{[(2-Cloro-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.55mmol) en DMF seguido por yoduro de tetrabutilamonio (0.1022g, 0.06mmol), y la reacción fue calentada a temperatura ambiente y se agitó por 1.5 horas. La mezcla fue diluida con EtOAc y H_2O, y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H_2O, y luego fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (40-90% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

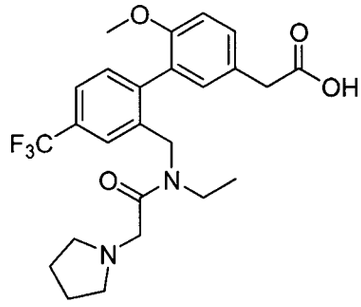
[0730] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 477.

Ejemplo 94: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

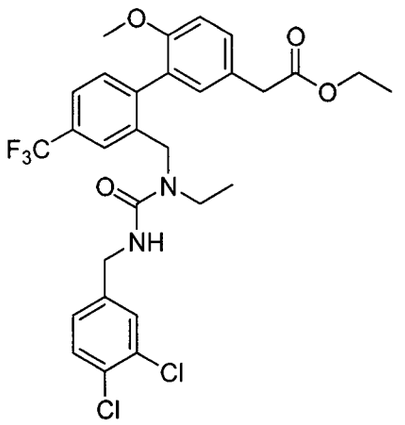
[0731] Ácido (2'-{[(2-Cloro-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.55mmol), pirrolidina (0.05mL, 0.61mmol), carbonato de potasio (0.152g, 1.1mmol), y yoduro de sodio (0.082g, 0.55mmol) se combinaron en MeCN (3mL), y la reacción fue agitada durante 3 horas a temperatura ambiente. La LCMS analítica indicó que aún había algún material de partida presente, así que una cierta cantidad de carbonato de potasio (0.053g, 0.39mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue agitada durante 45 minutos. La mezcla fue diluida con EtOAc y H_2O, y la capa acuosa fue extraída dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

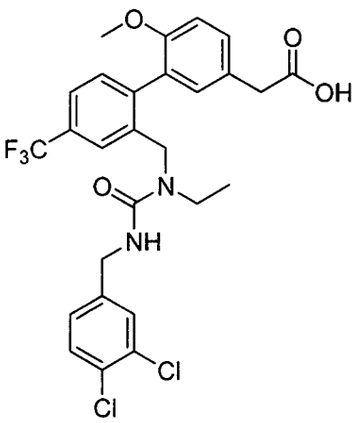
[0732] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 479.

Ejemplo 95: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-152)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

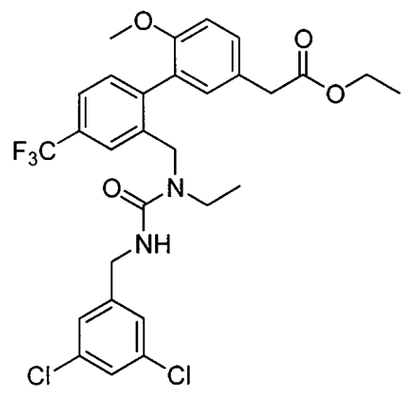
[0733] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.170g, 0.42mmol) y trietilamina (0.12mL, 0.86mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2mL). 3,4-Dicloroisocianato de bencilo (0.08mL, 0.52mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de concentrar, el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

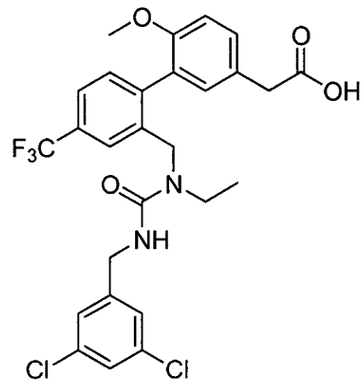
[0734] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 569.

Ejemplo 96: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

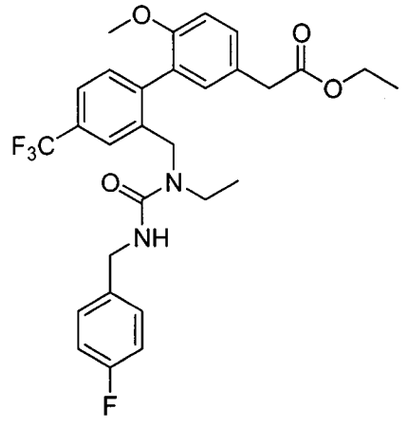
[0735] A una solución de ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.170g, 0.43mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C se añadió diisopropiletilamina (0.19mL, 1.08mmol), seguido por fosgeno (20% en tolueno; 0.34mL, 0.64mmol), y la mezcla fue agitada durante 1.5 horas. 3,5-Diclorobencilamina (0.091g, 0.52mmol) se añadió en ese momento seguido por trietilamina (0.12mL, 0.86mmol), y la reacción fue calentada a temperatura ambiente y se agitó por 45 minutos. La LCMS analítica indicó que aún había algún material de partida presente, así que una cierta cantidad de trietilamina (0.12mL, 0.86mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue agitada durante 1.5 horas. Por LCMS analítica se demostró que aún había material de partida, así que otra porción de trietilamina (0.25mL, 17.9mmol) se añadió en ese momento y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

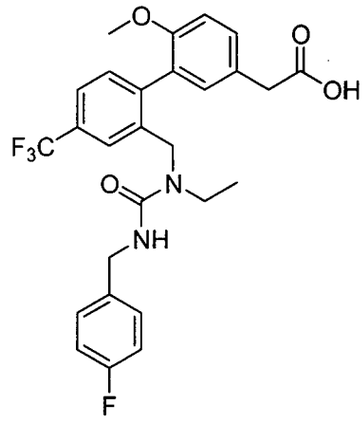
[0736] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 570.

Ejemplo 97: Síntesis de ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176)



Etapa 1: ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

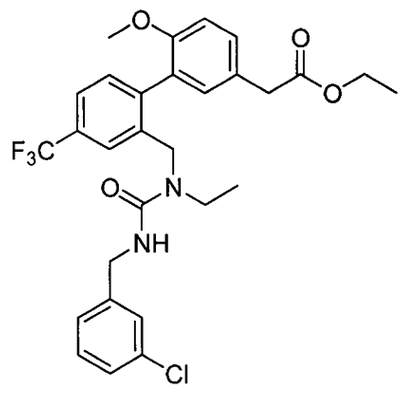
[0737] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 4-fluorobencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

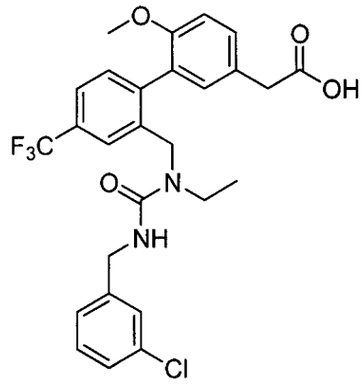
[0738] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 519.

Ejemplo 98: Síntesis de ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

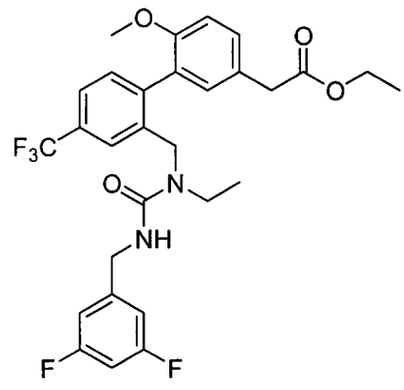
[0739] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 3-clorobencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

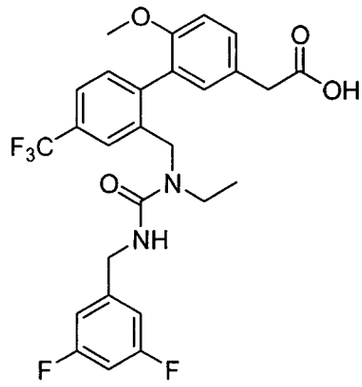
[0740] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 535.

Ejemplo 99: Síntesis de ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

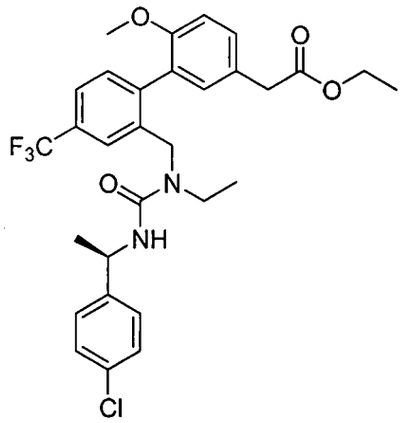
[0741] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 3,5-difluorobencilamina.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

[0742] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 537.

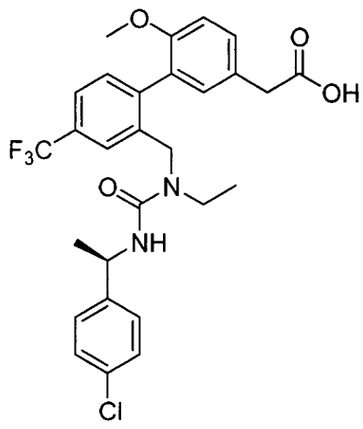
Ejemplo 100: Síntesis de ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179)



Etapa 1: ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0743] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y (R)-(+)-1-(4-clorofenil)etilamina.

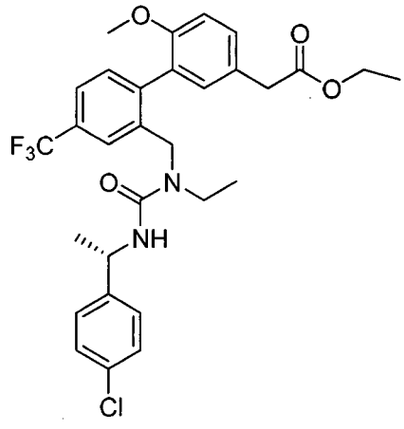
241



Etapa 2: ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

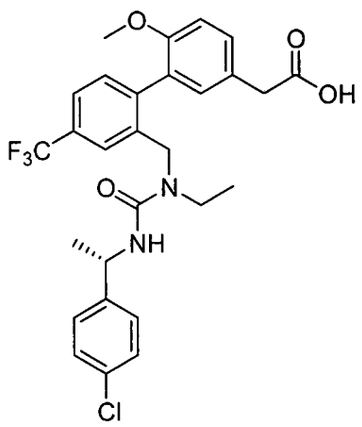
[0744] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 549.

Ejemplo 101: Síntesis de ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180)



Etapa 1: ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

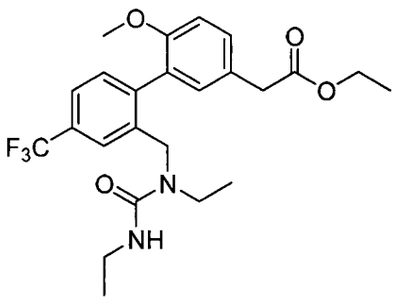
[0745] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y (S)-4-cloro-alpha-metilbencilamina.



Etapa 2: ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

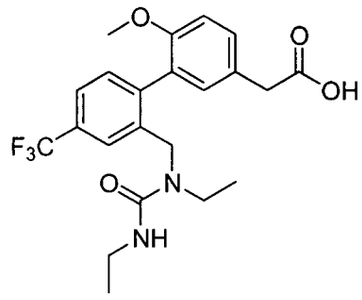
[0746] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 549.

Ejemplo 102: Síntesis de ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-181)



Etapa 1: ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

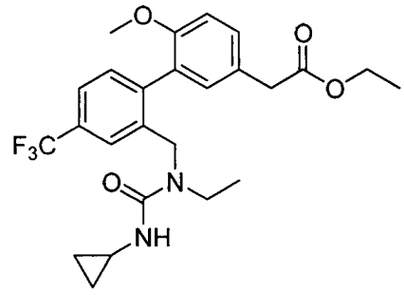
[0747] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 2: ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

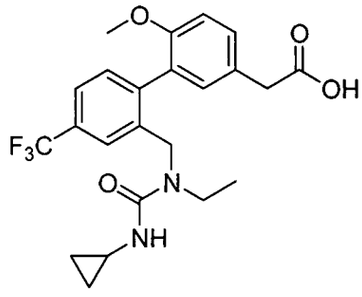
[0748] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 439.

Ejemplo 103: Síntesis de ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182)



Etapa 1: ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

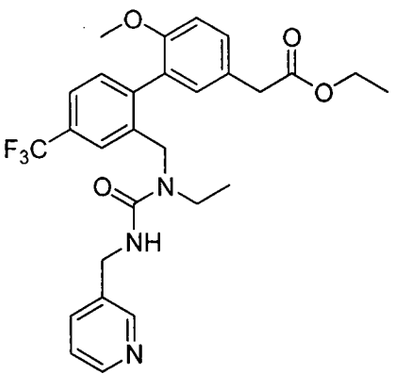
[0749] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y ciclopropilamina.



Etapa 2: ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

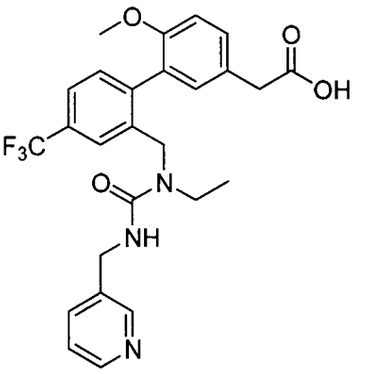
[0750] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 451.

Ejemplo 104: Síntesis de ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198)



Etapa 1: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

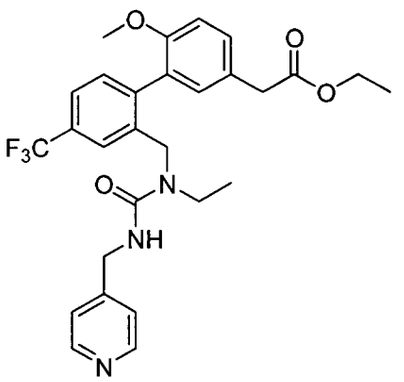
[0751] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 3-(aminometil)piridina.



Etapa 2: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

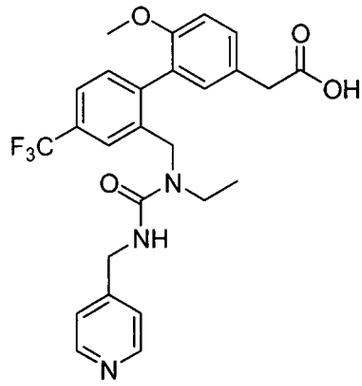
[0752] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 502.

Ejemplo 105: Síntesis de ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199)



Etapa 1: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

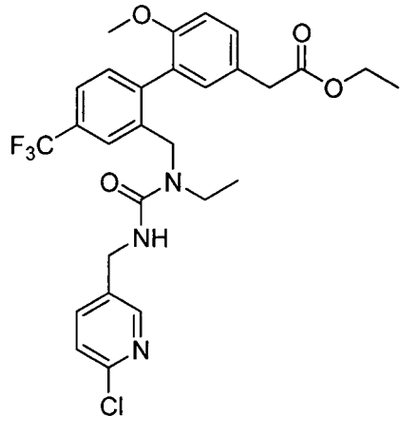
[0753] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 4-(aminometil)piridina.



Etapa 2: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

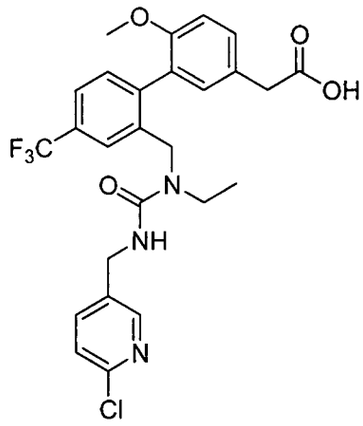
[0754] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 502.

Ejemplo 106: Síntesis de ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-200)



Etapa 1: ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

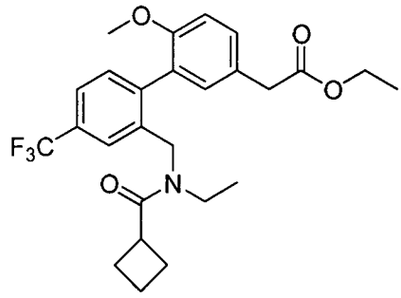
[0755] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 5-aminometil-2-cloropiridina.



Etapa 2: ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

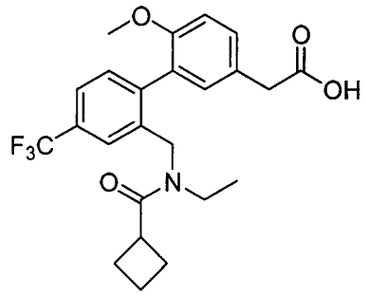
[0756] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 536.

Ejemplo 107: Síntesis de ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-206)



Etapa 1: ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

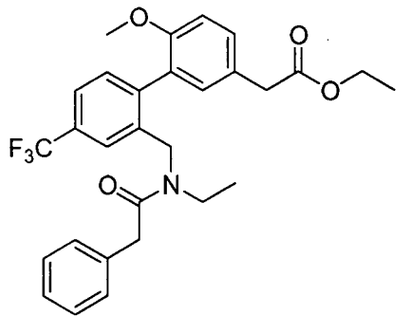
[0757] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y ciclobutanocarbonil cloruro.



Etapa 2: ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

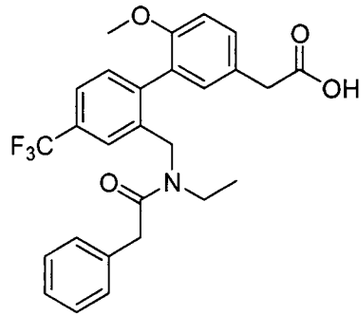
[0758] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 450.

Ejemplo 108: Síntesis de ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-207)



Etapa 1: ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

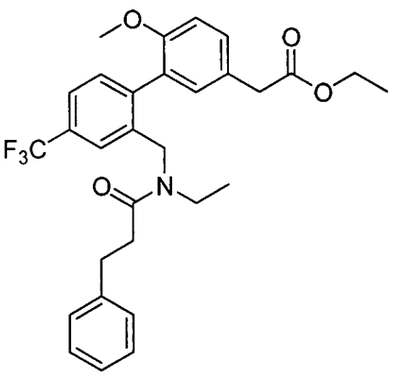
[0759] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y fenilcloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

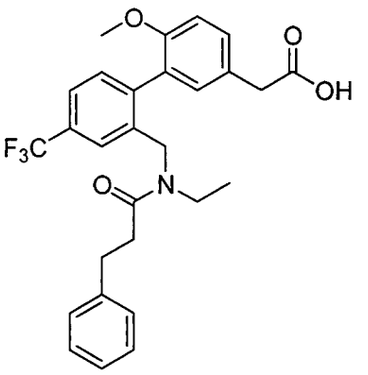
[0760] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 486.

Ejemplo 109: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

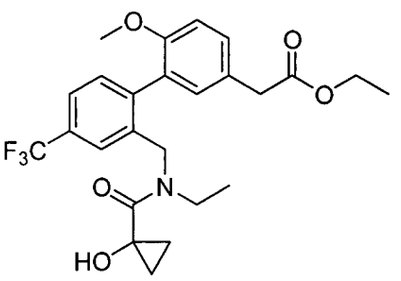
[0761] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y hidrocinamoil cloruro.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

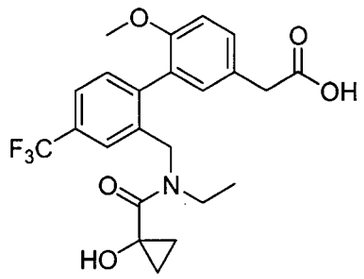
[0762] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 500.

Ejemplo 110: Síntesis de ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209)



Etapa 1: ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

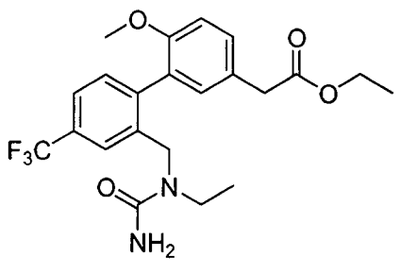
[0763] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.240g, 0.61mmol), 1-hidroxi-1-ciclopropano ácido carboxílico (0.074g, 0.73mmol), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida clorhidato (0.175g, 0.92mmol), 1-hidroxibenzotriazol (0.124g, 0.92mmol), y trietilamina (0.[21]mL, 1.53mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2mL) y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (20-90% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

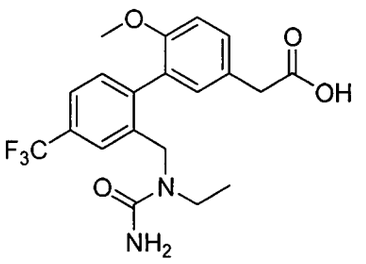
[0764] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 452.

Ejemplo 111: Síntesis de ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-210)



Etapa 1: ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

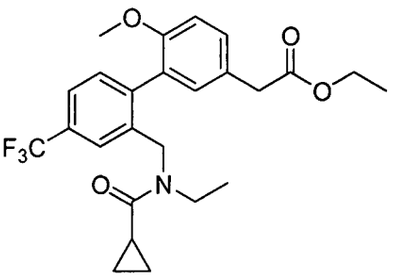
[0765] Ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.202g, 0.51mmol) y cianato de sodio (0.052g, 0.77mmol) se combinaron en H_2O (2mL). Se añadió ácido acético (0.04mL, 0.77mmol) en ese momento y la reacción fue agitada durante 1 hora. Se añadió DMF (1mL) para facilitar la agitación, y la reacción fue agitada durante 1.5 horas. La solución fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

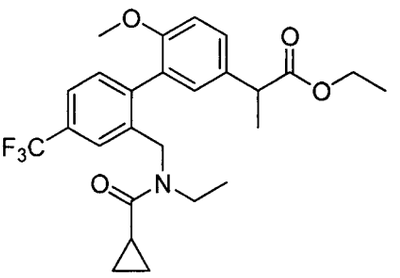
[0766] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 411.

Ejemplo 112: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-217)



Etapa 1: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

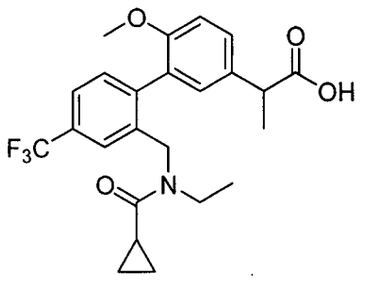
[0767] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster

[0768] Ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.408g, 0.88mmol) se disolvió en THF (4mL) y se enfrió a -78°C. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de sodio(1M en THF; 1.06mL, 1.06mmol) en ese momento seguido por yodometano (0.06mL, 0.97mmol), y la reacción fue sometida a agitación a -78°C por 30 minutos. La mezcla fue detenida con NH_4Cl saturado acuoso y se calentó a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas,

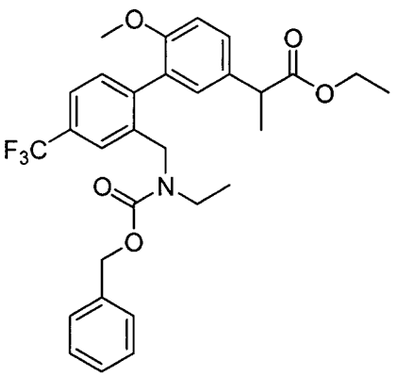
concentradas, y se purificó por cromatografía sobre sílica gel (10-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico

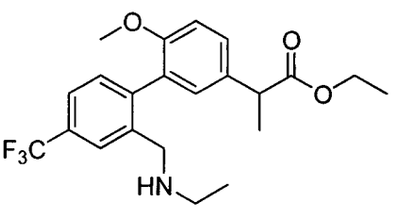
[0769] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster. M+H es 450.

Ejemplo 113: Síntesis de ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-222)



Etapa 1: ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster

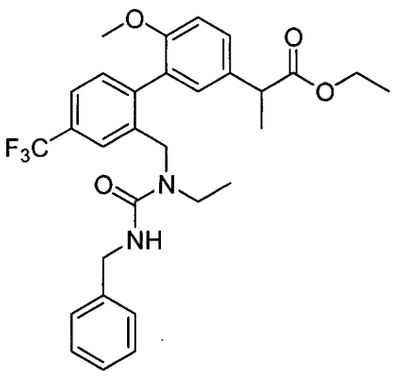
[0770] ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (0.058g, 0.11mmol) en EtOH (3mL) se trató con ácido sulfúrico (2 gotas) a 70°C por 1.5 horas para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster

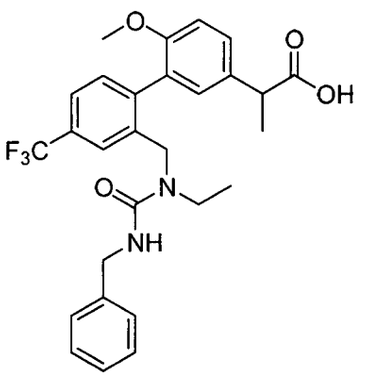
[0771] A una solución de ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico etil éster (0.11mmol) en EtOH (12mL) se añadió paladio al

10% sobre carbono (0.050g), y la reacción se agitó bajo un balón de H_2 a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de Celite y se enjuagó con EtOH. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico etil éster

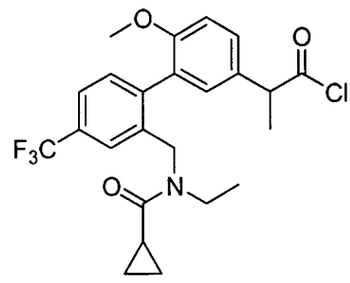
[0772] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

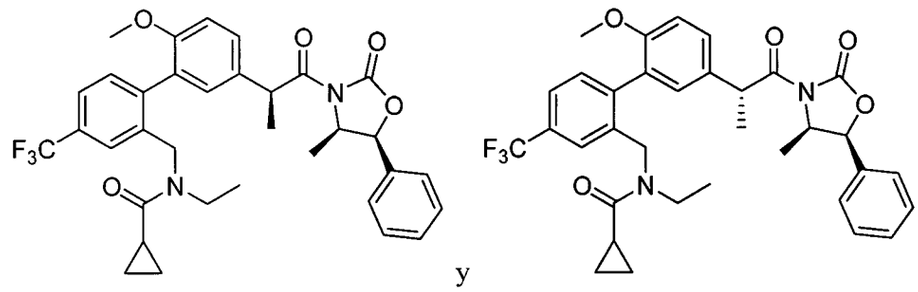
[0773] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico etil éster. M+H es 515.

Ejemplo 114: Síntesis de Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-12) y Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-13)



Etapa 1: 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionil cloruro

[0774] A ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (0.096g, 0.21mmol) y trietilamina (0.04mL, 0.26mmol) en CH_2Cl_2 (2mL) a 0°C se añadió cloruro de oxalilo (0.02mL, 0.26mmol), seguido por DMF (2 gotas), y la reacción fue sometida a agitación a 0°C por 1.5 horas. La mezcla fue concentrada para dar el compuesto del título.

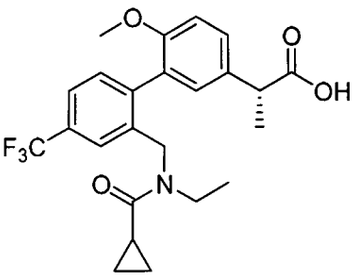


y

Etapa 2: Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida y Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida

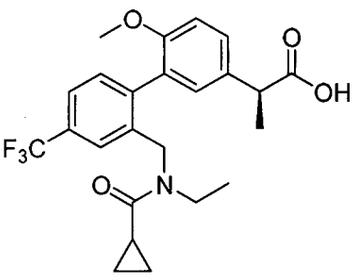
[0775] A (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0.037g, 0.21mmol) en THF (2mL) a -78°C se añadió n-butil litio (1.6M en hexanos; 0.20mL, 0.32mmol), y la mezcla fue agitada durante 1 hora. Una solución de 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionil cloruro (0.21mmol) en THF (2mL) se añadió gota a gota, y la reacción fue agitada durante 1 hora a -78°C. La mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O, y la capa orgánica fue secada y concentrada. El residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como productos separados. M+H es 609 (Compuesto 2-12); M+H es 609 (Compuesto 2-13).

Ejemplo 115: Síntesis de (R)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-224)



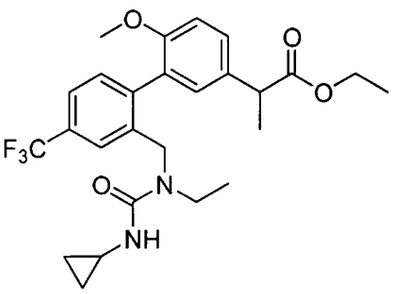
[0776] Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (0.011g, 0.02mmol) en THF (1mL) y H_2O (1mL) se trató con peróxido de hidrógeno (30%; 0.004mL, 0.04mmol) y hidróxido de litio (0.002g, 0.04mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La muestra fue acidificada a pH 3-4 con HCl acuoso 1N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas y concentradas para dar el compuesto del título. M+H es 450.

Ejemplo 116: Síntesis de (S)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-225)



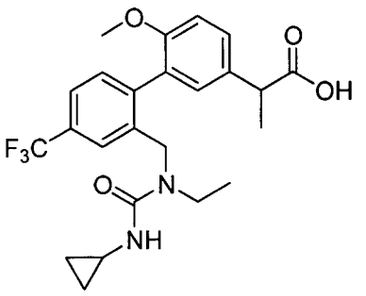
[0777] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 115, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida. M+H es 450.

Ejemplo 117: Síntesis de ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-243)



Etapa 1: ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico etil éster

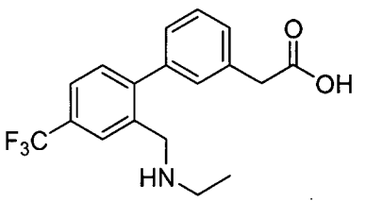
[0778] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 96, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: ácido 2-(2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-propiónico etil éster y ciclopropilamina.



Etapa 2: ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico

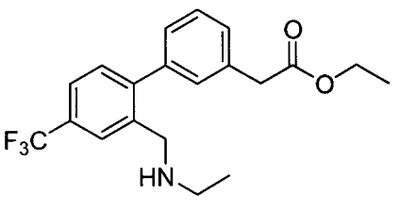
[0779] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico etil éster. M+H es 465.

Ejemplo 118: Síntesis de ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-244)



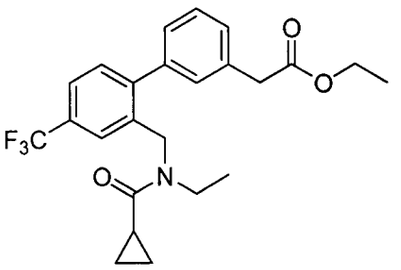
Etapa 1: (2'-Etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

[0780] Ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (0.16g, 0.34mmol) en EtOH (7mL) se trató con paladio al 10% sobre carbono (0.072g), y la reacción se agitó bajo un balón de H_2 por 3 horas para dar el compuesto del título.



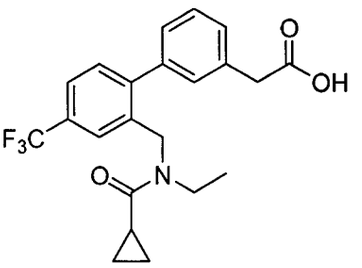
Etapa 2: ácido (2'-Etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0781] A una solución de (2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (0.34mmol) en EtOH (7mL) se añadió ácido sulfúrico (3-4 gotas), y la reacción fue sometida a agitación a 50°C durante la noche. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se enjuagó con EtOH. El filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

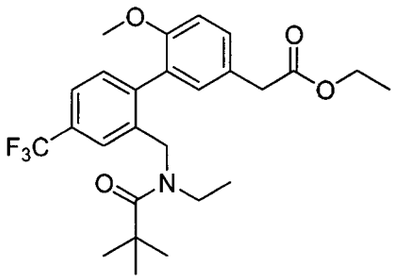
[0782] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

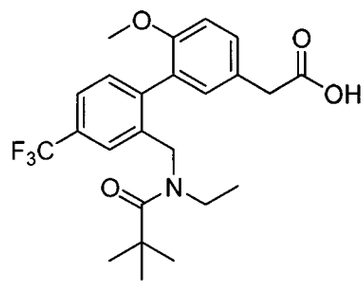
[0783] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 406.

Ejemplo 119: Síntesis de ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245)



Etapa 1: ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

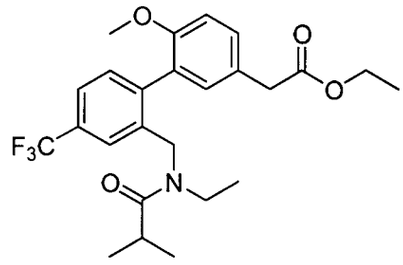
[0784] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y trimetilcloruro de acetilo.



Etapa 2: ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

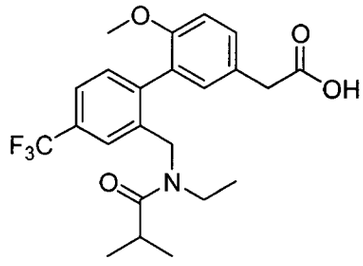
[0785] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster. M+H es 452.

Ejemplo 120: Síntesis de ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-246)



Etapa 1: ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

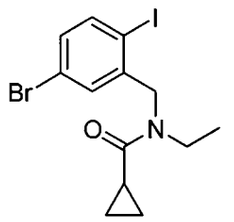
[0786] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster e isobutiril cloruro.



Etapa 2: ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

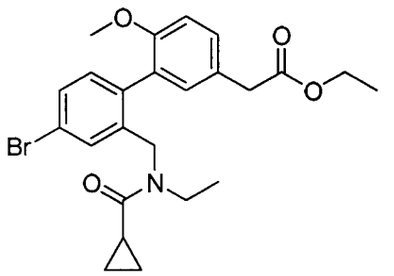
[0787] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 91, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 438.

Ejemplo 1[21]: Síntesis de ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-247)



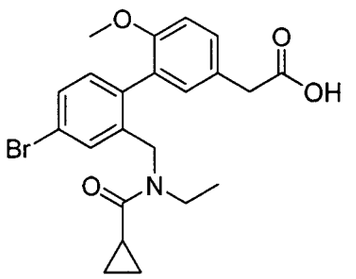
Etapa 1: Ciclopropano ácido carboxílico (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amida

[0788] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster

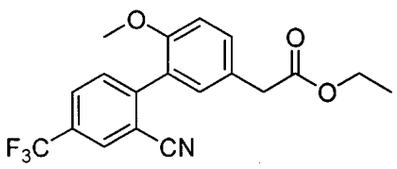
[0789] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ciclopropano ácido carboxílico (5-bromo-2-yodo-bencil)-etil-amida y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



Etapa 3: ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético

[0790] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 446.

Ejemplo 122: Síntesis de ácido [2'-(3-Bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-251)



Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

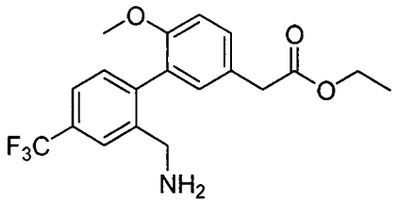
2/2

PATENTE DE INVENCIÓN

10/91359

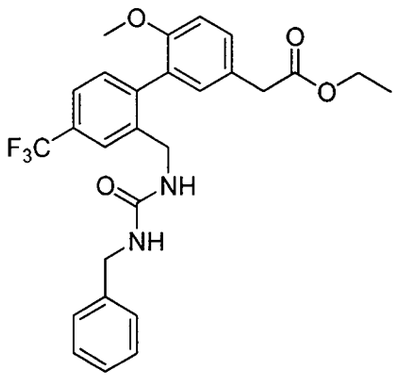
Etapa 1: ácido (2'-Ciano-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0791] 2-Bromo-5-(trifluorometil)benzonitrilo (5.5g, 22mmol), ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster (7.04g, 22mmol), carbonato de potasio (7.6g, 55mmol), y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.300g, 0.25mmol) se combinaron en DME (40mL) y H_2O (20mL). La mezcla fue purgada con N_2, y luego se agitó a 85°C por 36 horas. después de manipulación estándar, el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



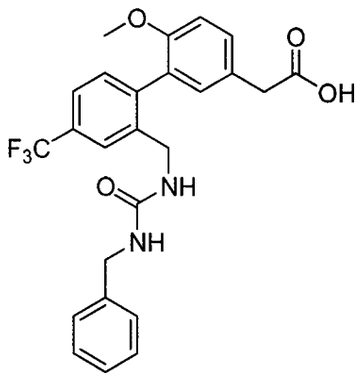
Etapa 2: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0792] A una solución de ácido (2'-Ciano-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.545g, 1.5mmol) y cobalto(II) cloruro hexahidrato (0.71g, 3.0mmol) en MeOH (60mL) y THF (24mL) se añadió borohidruro de sodio (0.58g, 15.3mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió HCl acuoso 2N (67mL) en ese momento y la mezcla fue concentrada. Se añadió NH4OH acuoso 2N hasta que la solución se hizo básica, y la mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron tres veces con H_2O, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 3: ácido [2'-(3-Bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

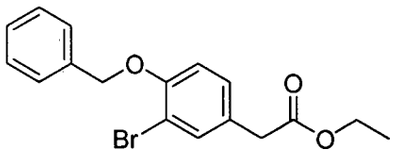
[0793] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 4: ácido [2'-(3-Bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

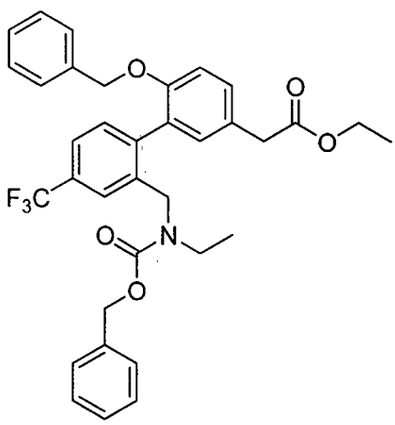
[0794] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(3-Bencil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster.

Ejemplo 123: Síntesis de ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-128)



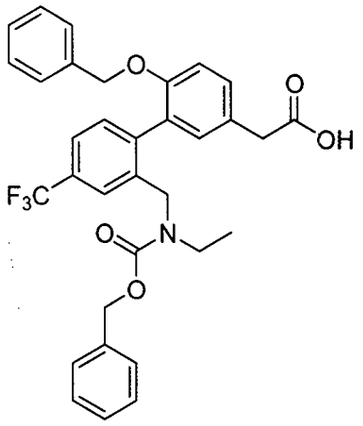
Etapa 1: ácido (4-Benciloxi-3-bromo-fenil)-acético etil éster

[0795] A una suspensión de ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético etil éster (0.100g, 0.39mmol) y carbonato de cesio (0.376g, 1.16mmol) en MeCN se añadió bromuro de bencilo (0.06mL, 0.46mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente hasta que no se detectó material de partida por cromatografía de capa fina analítica. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y H2O, y la mezcla acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



Etapa 2: ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

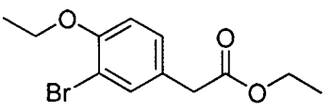
[0796] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y ácido (4-Benciloxi-3-bromo-fenil)-acético etil éster.



Etapa 3: ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

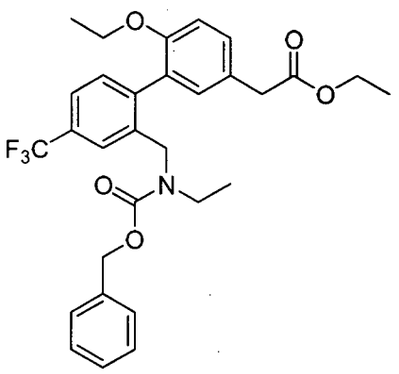
[0797] A una solución de ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.050g, 0.08mmol) en MeOH (3mL) se añadió LiOH acuoso 1N (1mL), y la reacción fue sometida a agitación a 65°C durante la noche. La mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 578.

Ejemplo 124: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129)



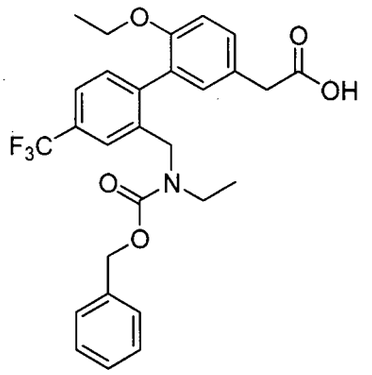
Etapa 1: (3-Bromo-4-etoxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0798] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético etil éster y yodoetano.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

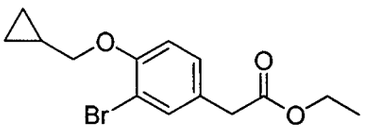
[0799] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (3-bromo-4-etoxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 3: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

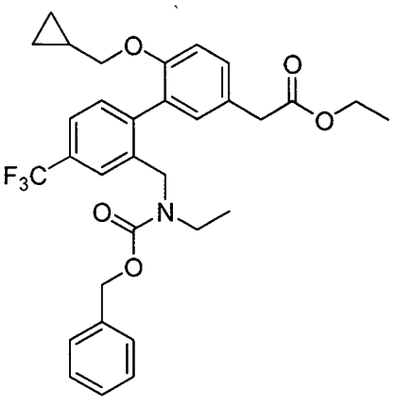
[0800] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 516.

Ejemplo 125: Síntesis de ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130)



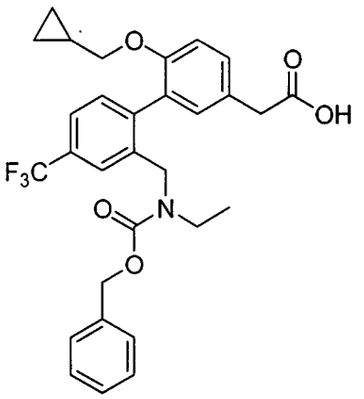
Etapa 1: (3-Bromo-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0801] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-4-hidroxi-fenil)-acético etil éster y (bromometil)ciclopropano.



Etapa 2: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster

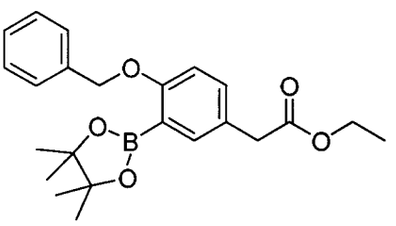
[0802] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (3-bromo-4-ciclopropilmetoxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 3: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

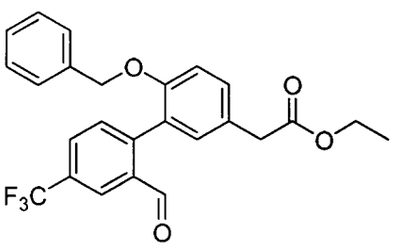
[0803] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster. M+H es 542.

Ejemplo 126: Síntesis de ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (Compuesto 2-9)



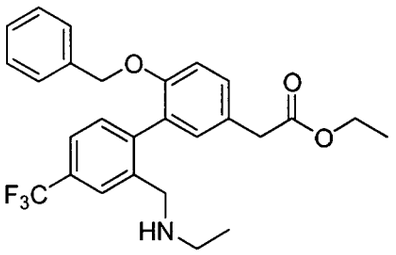
Etapa 1: ácido [4-Benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster

[0804] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (4-Benciloxi-3-bromo-fenil)-acético etil éster y bis(pinacolato)diboro.



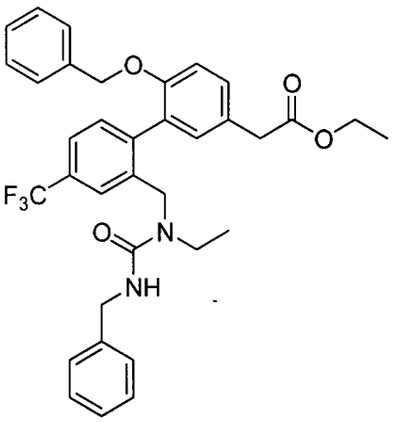
Etapa 2: ácido (6-Benciloxi-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0805] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4-Benciloxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



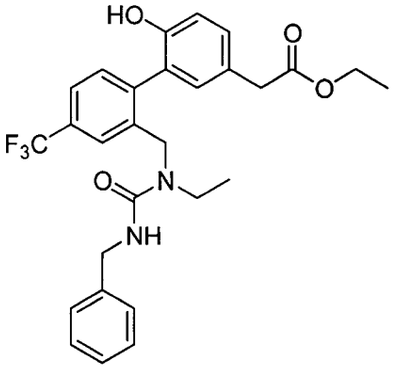
Etapa 3: ácido (6-Benciloxi-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster

[0806] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Benciloxi-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 4: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

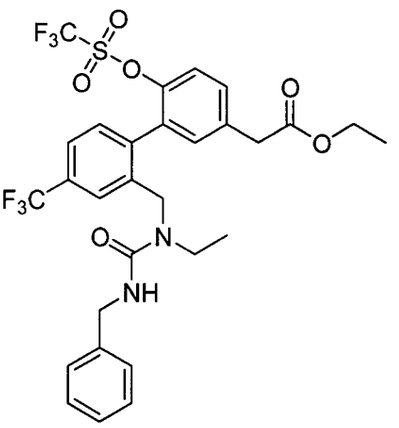
[0807] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido (6-Benciloxi-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 5: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

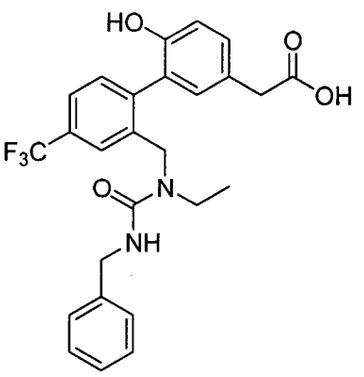
[0808] ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-benciloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (0.580g, 0.96mmol) en EtOAc se trató con paladio al 10% sobre carbono (catalítico) y se agitó bajo un balón de H_2 durante la noche. Por cromatografía de capa fina analítica se encontró que aún había material de partida presente, así que se añadió paladio fresco sobre carbono en ese momento y la reacción se agitó bajo un balón de H_2 por un periodo adicional de 24 horas. Una vez que el material de partida no fue detectable por cromatografía de capa fina, la mezcla se filtró a través de Celite, y el filtrado fue concentrado y se purificó por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título. M+H es 515.

Ejemplo 127: Síntesis de ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220)



Etapa 1: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster

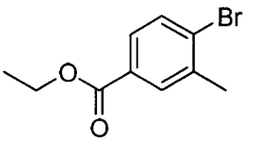
[0809] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 36, Etapa 7, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 2: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético

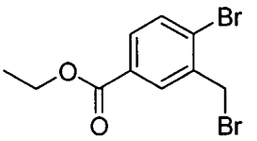
[0810] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 123, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-trifluorometanosulfoniloxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster. M+H es 487.

Ejemplo 128: Síntesis de ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 2-14)



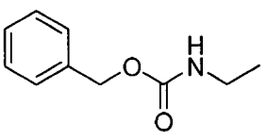
Etapa 1: ácido 4-Bromo-3-metil-benzóico etil éster

[0811] A ácido 4-bromo-3-metilbenzóico (16.27g, 75.7mmol) en EtOH (500mL) se añadió ácido sulfúrico concentrado (0.5mL), y la reacción fue sometida a agitación a 95°C durante la noche. Ácido sulfúrico adicional (2mL) se añadió para impulsar la reacción a su terminación, y luego la mezcla fue detenida con la adición lenta de carbonato de sodio. La mezcla se filtró y concentró, y el residuo se diluyó y se lavó con H_2O dos veces, $NaHCO_3$ acuoso saturado, salmuera, y H_2O para dar el compuesto del título.



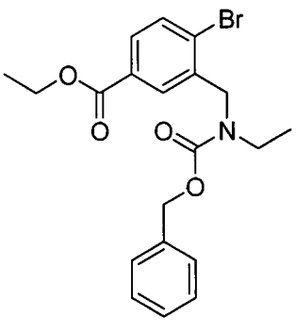
Etapa 2: ácido 4-Bromo-3-bromometil-benzóico etil éster

[0812] ácido 4-Bromo-3-metil-benzóico etil éster (18.24g, 75.4mmol), N-bromosuccinimida (14.1g, 79.2mmol), y benzoil peróxido (0.9g, 3.77mmol) se combinaron en CCl_4, y la reacción se calentó a 80°C y se agitó con una lámpara halógena de mesa iluminándola por 6 horas. La mezcla fue concentrada y se sometió a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O. La capa orgánica fue separada y se lavó con H_2O y salmuera, y luego secadas y concentradas. El residuo se trituró con hexano (3x50mL) y se secó para dar el compuesto del título.



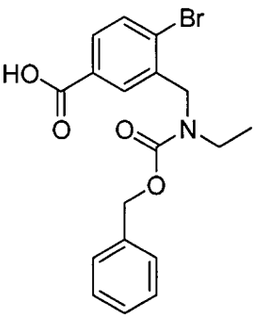
Etapa 3: Ácido Etil-carbámico bencil éster

[0813] Etilamina (1.3mL, 20.0mmol) y diisopropiletilamina (7mL, 40.0mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (200mL) y se enfrió a 0°C. Cloroformiato de bencilo (2.86mL, 20.0mmol) se añadió gota a gota, y la reacción fue sometida a agitación a 0°C por 30 minutos. Una vez que el material de partida no fue detectable por cromatografía de capa fina, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se lavó con H_2O, 0.HCl acuoso 1N, y H_2O, y luego se secó y concentró para dar el compuesto del título.



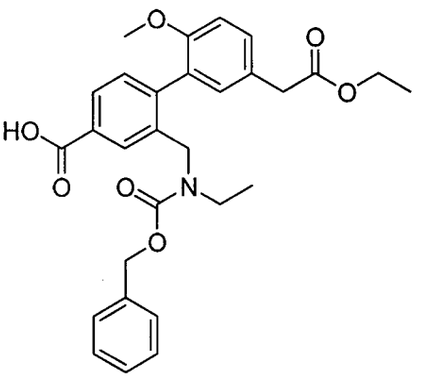
Etapa 4: ácido 3-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzóico etil éster

[0814] ácido 4-Bromo-3-bromometil-benzóico etil éster (2.95g, 9.2mmol) y ácido Etil-carbámico bencil éster (3.30g, 18.4mmol) se combinaron en DMF (100mL) y se enfrió a 0°C. Lentamente se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.772g, 19.3mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla fue detenida con H_2O y HCl acuoso 1N (20mL), y luego se extrajo con 1:1 EtOAc:hexanos tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, y luego se secó y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título, así como el producto hidrolizado, el cual fue combinado con el producto de la etapa siguiente.



Etapa 5: ácido 3-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzóico

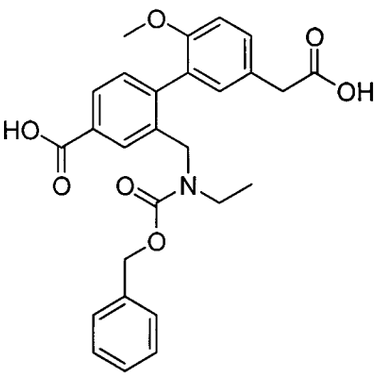
[0815] Ácido 3-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzóico etil éster (3.62g, 7.2mmol) se disolvió en MeOH (40mL) y se enfrió a 0°C. LiOH acuoso 1N (22mL, 22mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla fue detenida con HCl acuoso 1N (22mL) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas, y concentradas para dar el compuesto del título, el cual fue combinado con el producto hidrolizado aislado en etapa 5.



Etapa 6: ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico

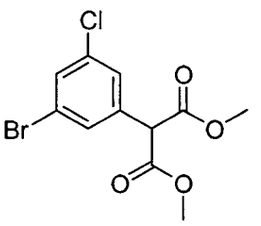
[0816] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido 3-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-bromo-benzóico y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster. M+H es 506.

Ejemplo 129: Síntesis de ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226)



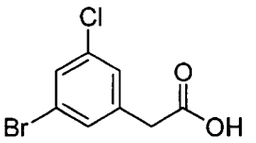
[0817] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico. M+H es 478.

Ejemplo 130: Síntesis de ácido {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-242)



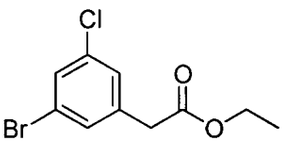
Etapa 1: ácido 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-malónico dimetil éster

[0818] 1,3-Dibromo-5-clorobenceno (25g, 93mmol), dimetil malonato (23.4mL, 204mmol), y bromuro de cobre (I) (29.2g, 204mmol) se combinaron en 1,4-dioxano (300mL) y se enfrió a 0°C. Hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 8.2g, 204mmol) se añadió lentamente, y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 20 minutos, y luego se agitó a 105°C por 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y NH4OH acuoso. La capa orgánica fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-20% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



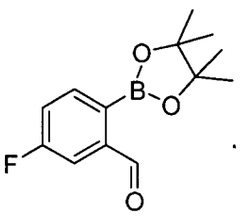
Etapa 2: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético

[0819] ácido 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-malónico dimetil éster(19g, 59mmol) en MeOH (500mL) se trató con NaOH acuoso 1N (237mL, 237mmol) a 50°C por 1.5 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo se acidificó y se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



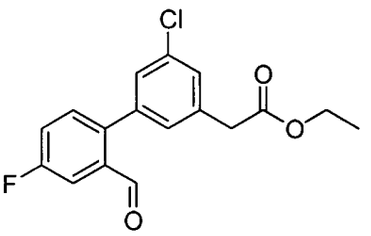
Etapa 3: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético etil éster

[0820] Ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético (14g, 56mmol) en EtOH (150mL) se trató con ácido sulfúrico (2mL) a 50°C por 2 horas. La mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa orgánica fue concentrada para dar el compuesto del título.



Etapa 4: 5-Fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído

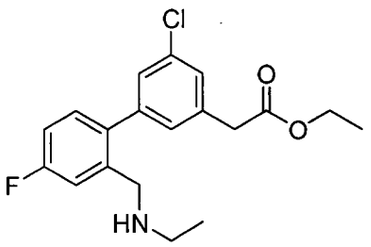
[0821] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-fluorobenzaldehído y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 5: ácido (5-Cloro-4'-fluoro-2'-formil-bifenil-3-il)-acético etil éster

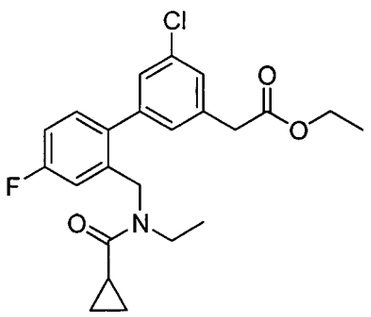
270

[0822] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético etil éster y 5-fluoro-2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzaldehído.



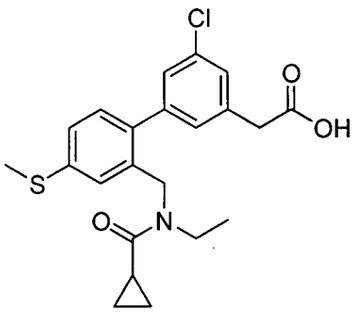
Etapa 6: (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-fluoro-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0823] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: ácido (5-Cloro-4'-fluoro-2'-formil-bifenil-3-il)-acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 7: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[0824] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-fluoro-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.

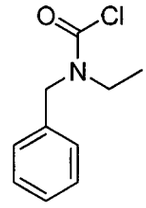


Etapa 8: ácido {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético

[0825] {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster (0.118g, 0.28mmol) y tiometóxido de sodio (0.043g, 0.62mmol) se combinaron en DMF (2mL) y se agitó a 100°C durante la noche. La LCMS analítica indicó que el fluoruro no había sido

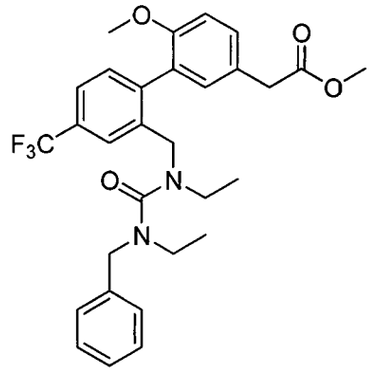
desplazado, pero el etil éster había sido hidrolizado. Se añadió tiometóxido de sodio adicional (0.040g, 0.57mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 100°C. La LCMS analítica indicó que la reacción era completa, así que la mezcla fue acidificada con HCl acuoso 1N (4mL) y se trató con EtOAc y H_2O. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 418.

Ejemplo 131: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-94)



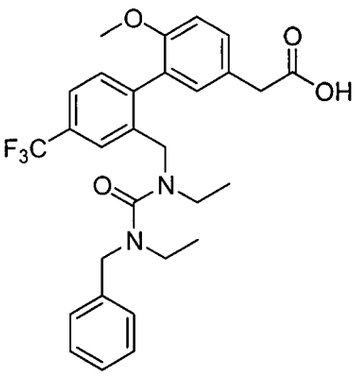
Etapa 1: N-Etil-N-bencilcarbamoil Cloruro

[0826] N-Etilbencilamina (0.56mL, 3.8mmol) y diisopropiletilamina (1mL, 5.7mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (12mL) y se enfrió a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 2.4mL, 4.6mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada, y el residuo se disolvió en Et_2O y se lavó dos veces con H_2O. La capa orgánica se secó, se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

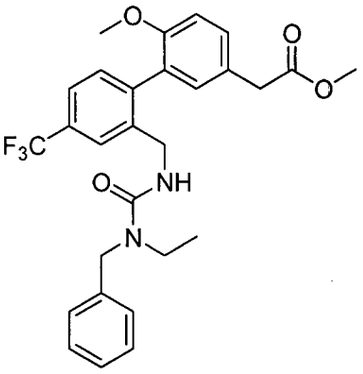
[0827] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster (0.130g, 0.34mmol), N-etil-N-bencilcarbamoil cloruro (0.081g, 0.41mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.010g, 0.08mmol), y trietilamina (0.12mL, 0.85mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (5mL) y se agitó con reflujo durante la noche. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

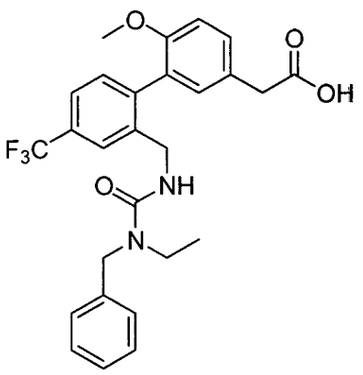
[0828] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster.

Ejemplo 132: Síntesis de [2'-(3-Bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-106)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

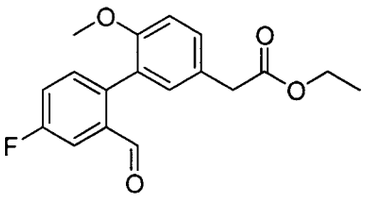
[0829] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 131, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético metil éster, N-etil-N-bencilcarbamoil cloruro.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

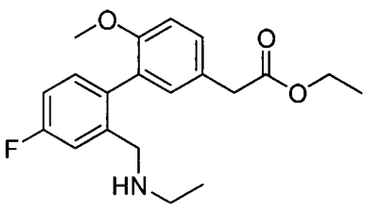
[0830] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-3-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster.

Ejemplo 133: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-183)



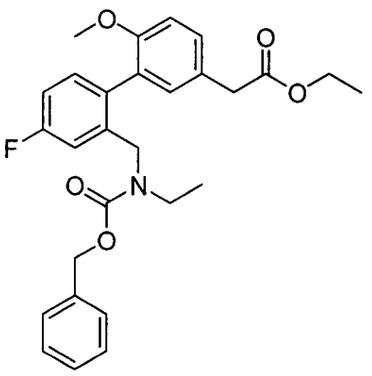
Etapa 1: (4'-Fluoro-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0831] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-fluorobenzaldehído y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



Etapa 2: (2'-Etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

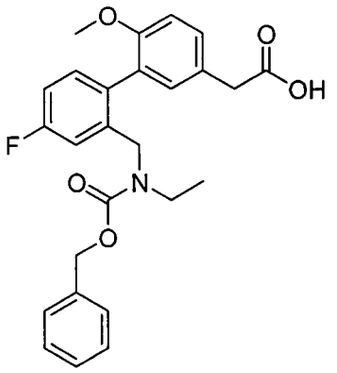
[0832] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: (4'-Fluoro-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 3: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[0833] (2'-Etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster (0.172g, 0.5mmol) y diisopropiletilamina (0.18mL, 1.0mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2.5mL) y se enfriaron a 0°C. Se añadió cloroformiato de bencilo (0.1mL, 0.7mmol) y la reacción fue agitada

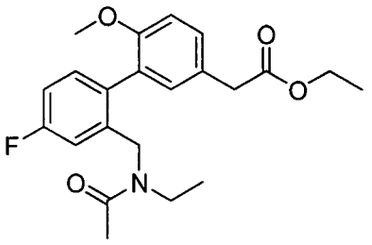
durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante cromatografía sobre sílica gel, y luego se purificó adicionalmente por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 4: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

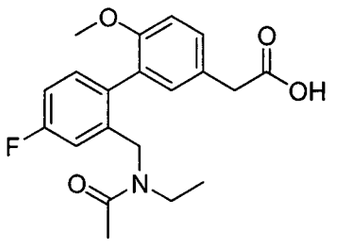
[0834] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 452.

Ejemplo 134: Síntesis de {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-184)



Etapa 1: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

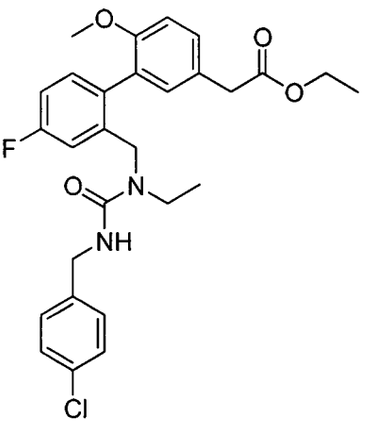
[0835] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 2: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

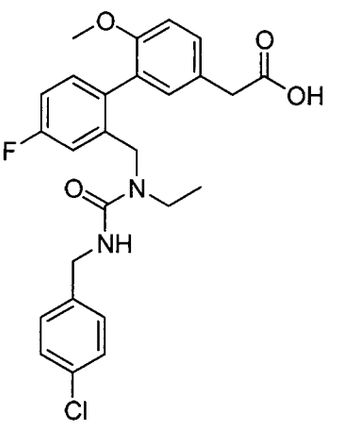
[0836] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 360.

Ejemplo 135: Síntesis de {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-185)



Etapa 1: {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

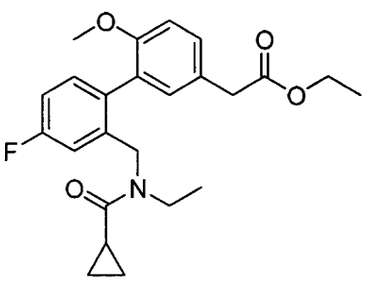
[0837] (2'-Etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster (0.172g, 0.5mmol) y diisopropiletilamina (0.43mL, 2.5mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (2.5mL) y se enfriaron a 0°C. Se añadió fosgeno (20% en tolueno; 0.40mL, 0.75mmol) y la mezcla fue agitada durante 1 hora. 4-Clorobencilamina (0.012mL, 1.0mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y se lavó con H_2O. La capa orgánica se secó, se filtró y concentró, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 2: {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

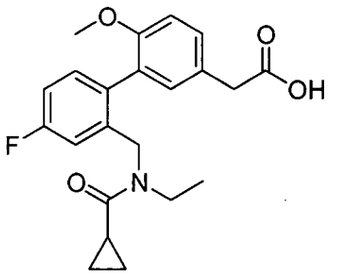
[0838] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 486.

Ejemplo 136: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-186)



Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

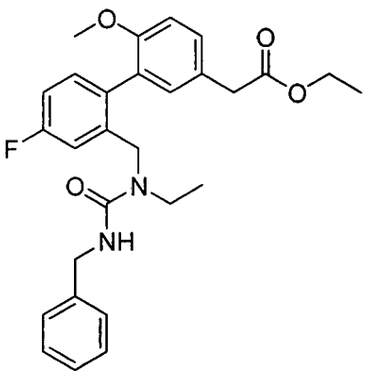
[0839] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

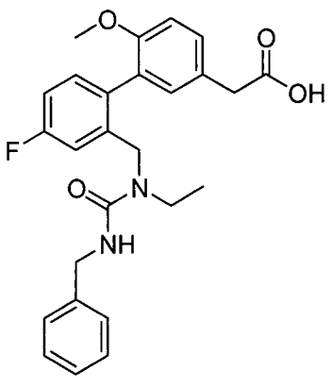
[0840] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 386.

Ejemplo 137: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-187)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

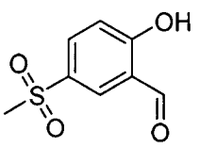
[0841] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

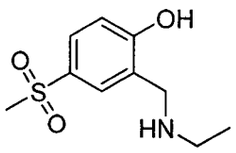
[0842] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 451.

Ejemplo 138: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-215)



Etapa 1: 2-Hidroxi-5-metanosulfonil-benzaldehído

[0843] 5-Bromosalicilaldehído (0.402g, 2.0mmol), metanosulfinato de sodio (0.918g, 9.0mmol), y yoduro de cobre(I) (1.71g, 9.0mmol) se combinaron en NMP (16mL) y se agitaron bajo N_2 a 140°C durante la noche. La mezcla fue diluida con 1:1 EtOAc:hexanos (150mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado fue lavado tres veces con H_2O, y luego se secó, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

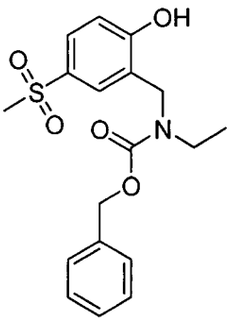


Etapa 2: 2-Etilaminometil-4-metanosulfonil-fenol

[0844] 2-Hidroxi-5-metanosulfonil-benzaldehído (0.200g, 1.0mmol), etilamina (2M en THF; 0.75mL, 1.5mmol), y cianoborohidruro de sodio (0.095g, 1.5mmol) se combinaron en MeOH (10mL). Se agregó entonces tamiz molecular de 4Å, seguido por ácido acético (0.09mL, 1.5mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. La mezcla se filtró, y H_2O (0.5mL) se añadió y la solución fue concentrada. El residuo fue sometido a partición entre EtOAc (100mL) y

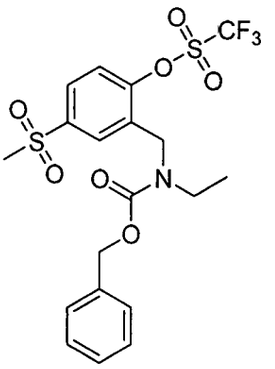
278

salmuera (20mL), y la mezcla fue neutralizada con HCl acuoso 1N (1mL) y extraída seis veces con EtOAc, hasta se detectó mínimo producto en la capa acuosa mediante cromatografía de capa fina analítica. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título.



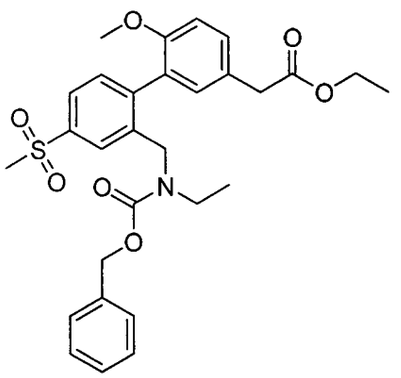
Etapa 3: Etil-(2-hidroxi-5-metanosulfonil-bencil)-ácido carbámico bencil éster

[0845] A 2-etilaminometil-4-metanosulfonil-fenol (0.229g, 1.0mmol) y diisopropilamina (0.94mL, 2.5mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se añadió cloroformiato de bencilo (0.16mL, 1.1mmol). Se observe algo más de producto de desacetilación, así que se añadió una cierta cantidad de cloroformiato de bencilo (0.^{21}mL) para convertir todo el producto en el producto diacilado. Después de tratamiento acuoso, la capa orgánica fue concentrada, y el residuo se disolvió en MeOH (10mL) y se trató con LiOH acuoso 1N (4mL). Una vez que la hidrólisis estuvo terminada, la mezcla fue tratada, y el residuo se purificó para dar el compuesto del título.



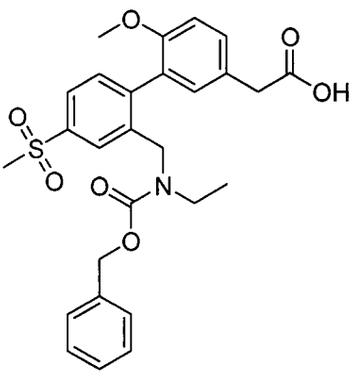
Etapa 4: Trifluoro-metanosulfónico ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metanosulfonil-fenil éster

[0846] Etil-(2-hidroxi-5-metanosulfonil-bencil)-ácido carbámico bencil éster (0.200g, 0.55mmol) y diisopropiletilamina (0.24mL, 1.38mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (10mL). Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0.11mL, 0.65mmol) y la reacción fue agitada durante 5 minutos a temperatura ambiente. La mezcla fue detenida con H_2O y se diluyó con CH_2Cl_2. La capa orgánica se secó, se filtró y concentró, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-50% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

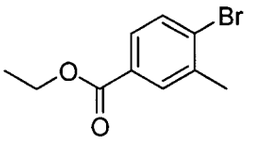
[0847] Trifluoro-metanosulfónico ácido 2-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metanosulfonil-fenil éster (1.3g, 2.62mmol), ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster (1.26g, 3.93mmol), y carbonato de cesio (2.55g, 7.85mmol) se combinaron en DMF. Se añadió (1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno)-dicloropaladio(II) (0.^{21}3g, 0.26mmol) y la reacción se sumergió inmediatamente en un baño de aceite precalentado a 45°C. La reacción fue sometida a agitación a 65°C por 20 minutos, y se trató entonces y se purificó para dar el compuesto del título, contaminado con un subproducto de fenol. La mezcla se disolvió en CH_2Cl_2 (100mL) y se lavó con NaOH acuoso 0.5 N, y luego se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

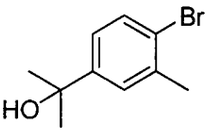
[0848] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 512.

Ejemplo 139: Síntesis de [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-^{21}6)



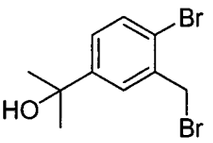
Etapa 1: ácido 4-Bromo-3-metil-benzóico etil éster

[0849] A ácido 4-bromo-3-metilbenzóico (3g, 14mmol) en EtOH (200mL) se añadió cloruro de tionilo (2mL, 28mmol), y la reacción fue agitada durante 10 minutos. Se añadió cloruro de tionilo adicional (3mL, 35mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 50°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue detenida con la adición lenta de Na_2CO_3 pulverizado, y luego se filtró y concentró. El residuo fue sometido a partición entre EtOAc y H_2O, y la capa orgánica se secó, se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



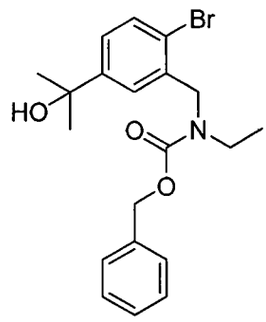
Etapa 2: 2-(4-Bromo-3-metil-fenil)-propan-2-ol

[0850] A ácido 4-Bromo-3-metil-benzóico etil éster (0.968g, 4.0mmol) en THF (50mL) a 0°C se añadió bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O; 4mL, 12mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 1 hora a 0°C y luego se calentó a temperatura ambiente. Sólo estaba presente material de partida, así que se añadió una cierta cantidad de bromuro de metilmagnesio (3M en Et_2O; 4mL, 12mmol) y la reacción fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue detenida con NH_4Cl saturado acuoso y se sometió a partición entre EtOAc y H_2O. La capa orgánica se secó, se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



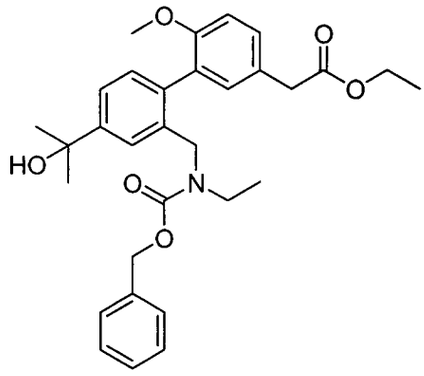
Etapa 3: 2-(4-Bromo-3-bromometil-fenil)-propan-2-ol

[0851] 2-(4-Bromo-3-metil-fenil)-propan-2-ol (0.916g, 4.0mmol) en CCl_4 (30mL) se trató con N-bromosuccinimida (0.750g, 4.2mmol) y benzoil peróxido (0.050g, 0.2mmol), y la reacción se sometió a reflujo bajo una lámpara halógena por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue sometida a partición entre CH_2Cl_2 y H_2O, y la capa orgánica se secó, se filtró y concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



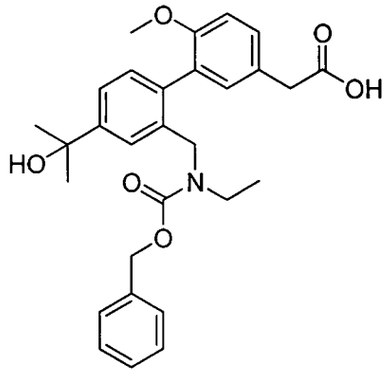
Etapa 4: [2-Bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-ácido Etil-carbámico bencil éster

[0852] A 2-(4-bromo-3-bromometil-fenil)-propan-2-ol (0.255g, 0.83mmol) y ácido Etil-carbámico bencil éster (0.446g, 2.49mmol) en DMF (15mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.103g, 2.57mmol), y la reacción fue agitada durante 30 minutos. La mezcla fue detenida con H_2O y manipulada. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-40% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 5: [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

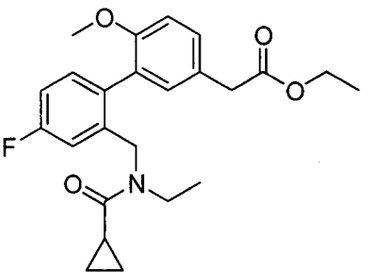
[0853] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: [2-bromo-5-(1-hidroxi-1-metil-etil)-bencil]-ácido Etil-carbámico bencil éster y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



Etapa 6: [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

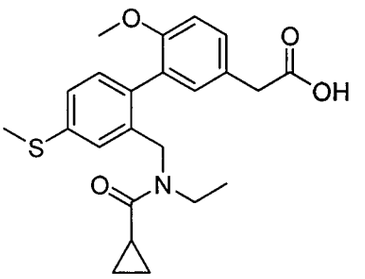
[0854] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 492.

Ejemplo 140: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-241)



Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

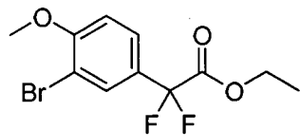
[0855] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-ácido acético

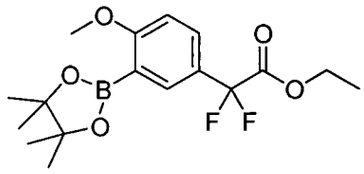
[0856] A {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster 0.186g, 0.45mmol) en DMF (0.5mL) se añadió tiometóxido de sodio (0.035g, 0.50mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 85°C por 2 horas. La LCMS analítica indicó que aún había material de partida presente, así que se añadió una cierta cantidad de tiometóxido de sodio (0.070g, 1.0mmol) y la reacción fue sometida a agitación a 85°C por otras 2 horas. La LCMS analítica demostró que no permanecía material de partida, y que el etil éster había sido hidrolizado, así que así que se llevó a cabo un tratamiento acuoso, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 414.

Ejemplo 141: Síntesis de {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-91)



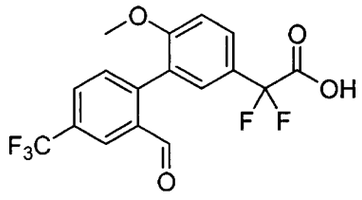
Etapa 1: (3-Bromo-4-metoxi-fenil)-difluoro-ácido acético etil éster

[0857] ácido (3-bromo-4-metoxi-fenil)-acético etil éster (1.2g, 4mmol) se disolvió en THF y se enfrió a -78°C. Se añadió Hexametildisilazida de sodio (1M en THF; 10mL, 10mmol) y la mezcla fue agitada durante 20 minutos. N-Fluorobencenosulfonimida (3.15g, 10mmol) en THF se añadió en ese momento y la reacción fue sometida a agitación a -78°C durante la noche. La reacción fue calentada a 0°C y se agitó por 15 minutos, y se detuvo entonces con HCl acuoso 1N. La mezcla fue tratada y se purificó por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



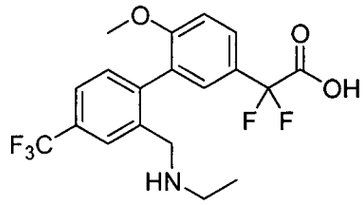
Etapa 2: Difluoro-ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster

[0858] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (3-bromo-4-metoxi-fenil)-difluoro-ácido acético etil éster y bis(pinacolato)diboro.



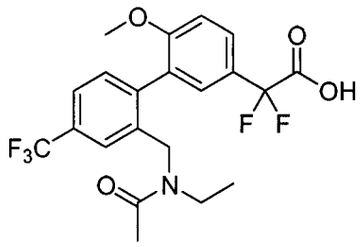
Etapa 3: Difluoro-ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético

[0859] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: difluoro-ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído; el éster fue hidrolizado bajo las condiciones de la reacción.



Etapa 4: (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoro-ácido acético

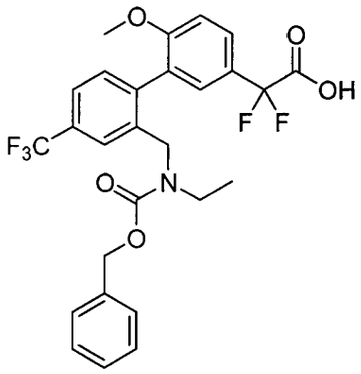
[0860] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: difluoro-ácido (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético y etilamina (2M en THF).



Etapa 5: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético

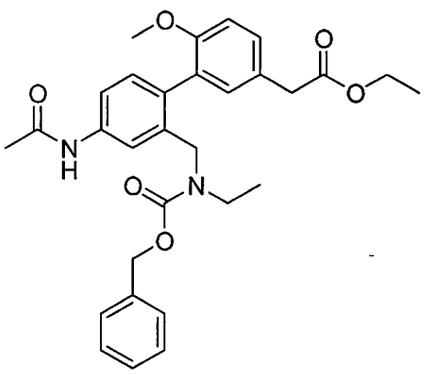
[0861] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoro-ácido acético y cloruro de acetilo.

Ejemplo 142: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-132)



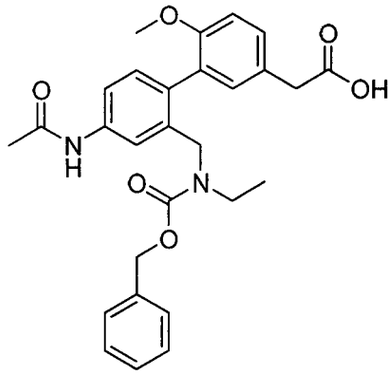
[0862] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-difluoro-ácido acético y cloroformiato de bencilo.

Ejemplo 143: Síntesis de {4'-Acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-153)



Etapa 1: {4'-Acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

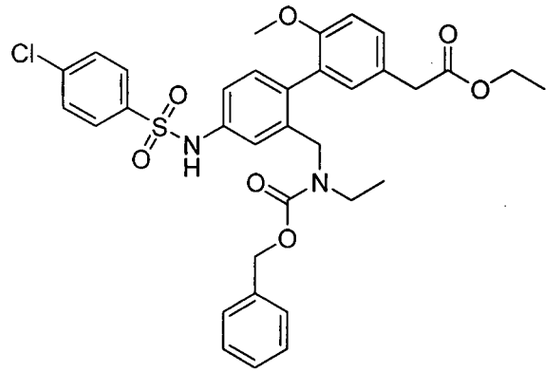
[0863] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: ácido {4'-Amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 2: {4'-Acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

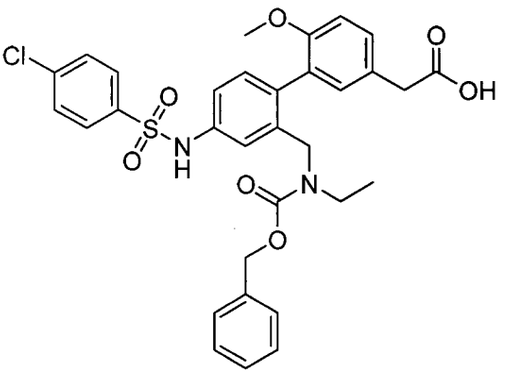
[0864] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {4'-acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster.

Ejemplo 144: Síntesis de [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-156)



Etapa 1: [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

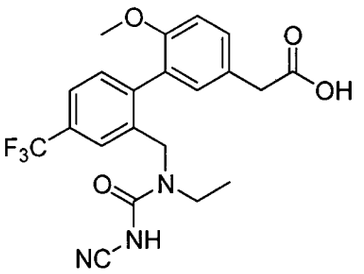
[0865] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: cloruro de ácido {4'-Amino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético etil éster y 4-clorobencenosulfonilo.



Etapa 2: [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

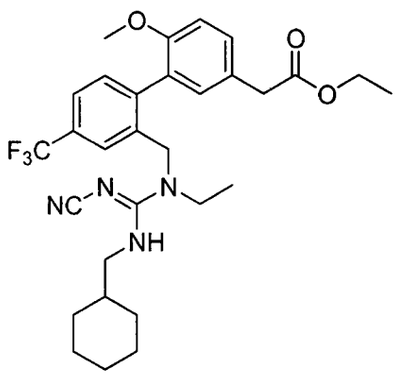
[0866] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 39, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster.

Ejemplo 145: Síntesis de [2'-(3-Ciano-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-99)



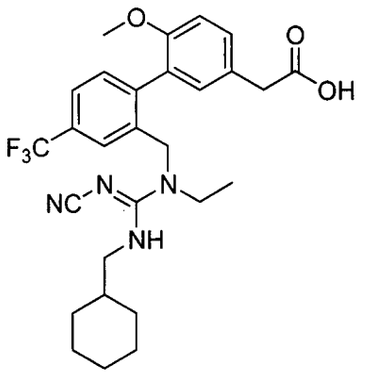
[0867] ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (0.100g, 0.19mmol) en THF (2mL), MeOH (0.5mL), y H_2O (0.5mL) se trató con hidróxido de litio (0.030g, 0.71mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente hasta que no se detectó material de partida por LCMS analítica. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 146: Síntesis de [2'-(*N'*-Ciano-*N''*-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-112)



Etapa 1: [2'-(*N*''-Ciano-*N*'-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

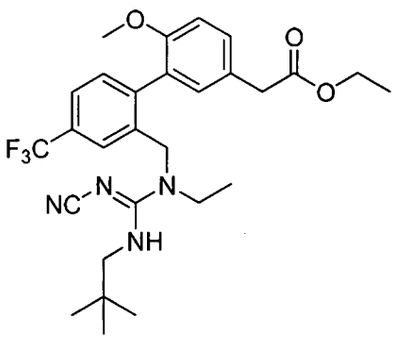
[0868] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y ciclohexanometilamina.



Etapa 2: [2'-(*N*''-Ciano-*N*'-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

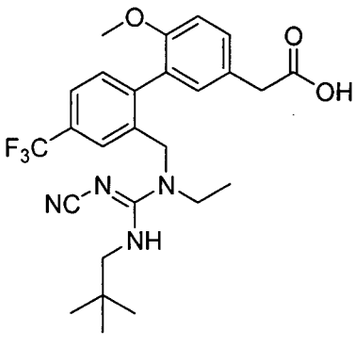
[0869] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-(*N*''-ciano-*N*'-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 531.

Ejemplo 147: Síntesis de {2'-[*N*'-Ciano-*N*''-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-113)



Etapa 1: {2'-[*N*''-Ciano-*N*'-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

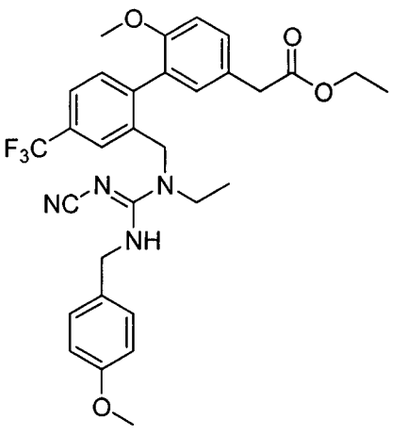
[0870] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y neopentilamina.



Etapa 2: {2'-[*N*''-Ciano-*N*'-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

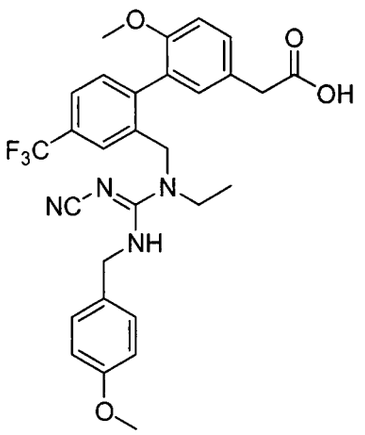
[0871] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: {2'-[*N*''-ciano-*N*'-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 505.

Ejemplo 148: Síntesis de {2'-[*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-114)



Etapa 1: {2'-[*N*''-Ciano-*N*-etil-*N*'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

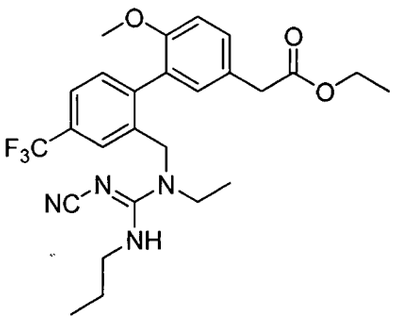
[0872] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y 4-metoxibencilamina.



Etapa 2: {2'-[*N*''-Ciano-*N*-etil-*N*'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

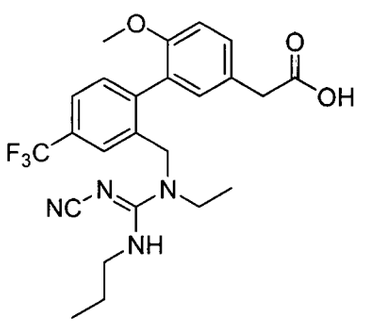
[0873] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: {2'-[*N*''-ciano-*N*-etil-*N*'-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 555.

Ejemplo 149: Síntesis de [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-145)



Etapa 1: [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0874] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y propilamina.

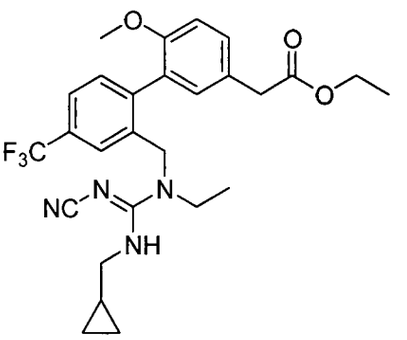


290

Etapa 2: [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

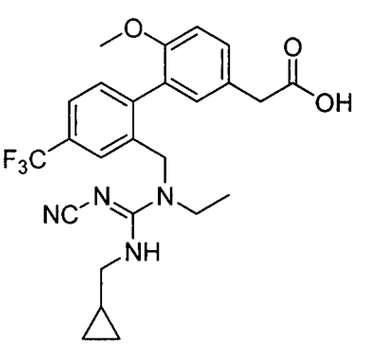
[0875] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-(*N*'-ciano-*N*-etil-*N*''-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 477.

Ejemplo 150: Síntesis de [2'-(*N*'-Ciano-*N*''-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-146)



Etapa 1: [2'-(*N*''-Ciano-*N*'-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

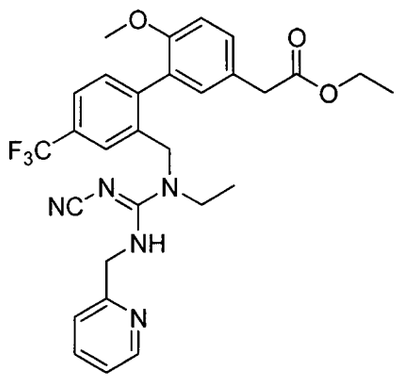
[0876] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y (aminometil)ciclopropano.



Etapa 2: [2'-(*N*''-Ciano-*N*'-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

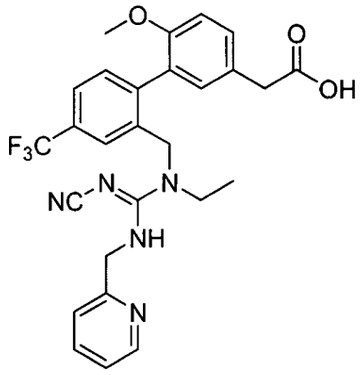
[0877] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-(*N*''-ciano-*N*'-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 489.

Ejemplo 151: Síntesis de [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-147)



Etapa 1: [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

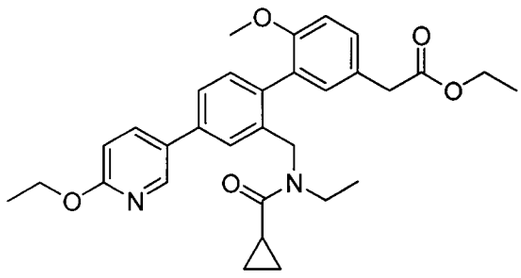
[0878] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-(3-Ciano-1-etil-2-fenil-isoureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster y 2-(aminometil)piridina.



Etapa 2: [2'-(*N*'-Ciano-*N*-etil-*N*''-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

[0879] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-(*N*'-ciano-*N*-etil-*N*''-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 526.

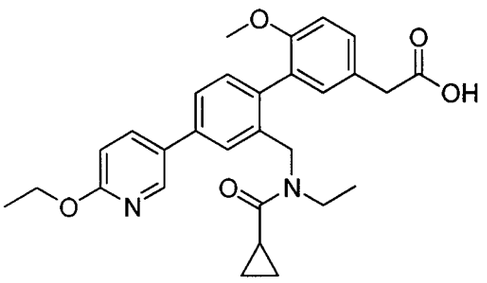
Ejemplo 152: Síntesis de [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-227)



Etapa 1: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

292

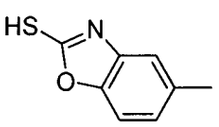
[0880] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster, clorhidato y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

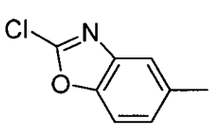
[0881] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 489.

Ejemplo 153: Síntesis de (2'-{[Etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-248)



Etapa 1: 5-Metil-benzooxazol-2-tiol

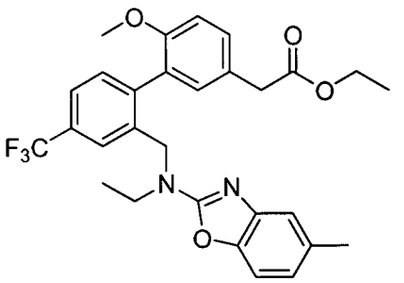
[0882] A una solución de 3,4-diaminotolueno (20.0g, 162.6mmol) y hidróxido de potasio(11.36g, 203.0mmol) en H_2O (40mL) y MeOH (150mL) se añadió disulfuro de carbono (13.3mL, 220.8mmol) lentamente a través de una jeringa, y la reacción se calentó a 78°C por 2.5 horas. La mezcla fue vertida sobre una mezcla de hielo (200mL) y ácido acético (30mL), y se formó un precipitado amarillo espeso. La mezcla fue agitada a 45°C por 30 minutos, y se filtró entonces para formar un precipitado sólido, que se lavó dos veces con H_2O (40mL total). La torta del filtro se trituró en un mínimo de EtOAc, y luego se filtró y se secó para dar el compuesto del título.



Etapa 2: 2-Cloro-5-metil-benzooxazole

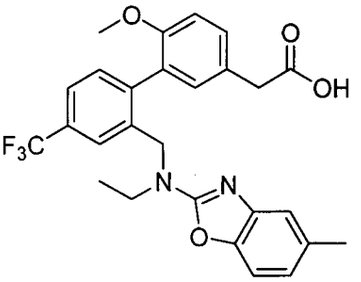
[0883] 5-Metil-benzooxazol-2-tiol (5.0g, 30.2mmol), oxicloruro de fósforo (25.0mL, 269.4mmol), y pentacloruro de fósforo (7.56g, 36.3mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 (30mL), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla fue concentrada varias veces desde CH_2Cl_2 para retirar trazas de oxicloruro de fósforo, y el residuo se trató con Na_2CO_3 saturado acuoso para ajustar a pH 8. La capa acuosa fue extraída dos veces con CH_2Cl_2, y las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H_2O y salmuera, y luego se secaron

sobre Na_2SO_4, se decantaron y se concentraron. El material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



Etapa 3: (2'-{[Etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

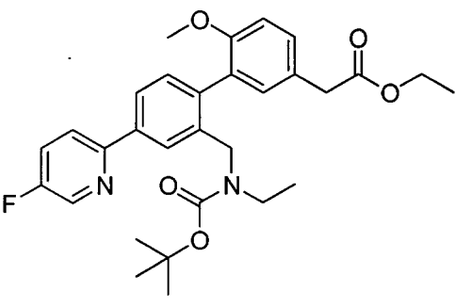
[0884] ácido (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster (0.300g, 0.76mmol), cloro-5-metil-benzooxazol (0.135g, 0.81mmol), y diisopropiletilamina (0.5mL, 2.87mmol) se combinaron en EtOH (2mL) en un tubo sellado, y la reacción fue sometida a agitación a 80°C por 8 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 4: (2'-{[Etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

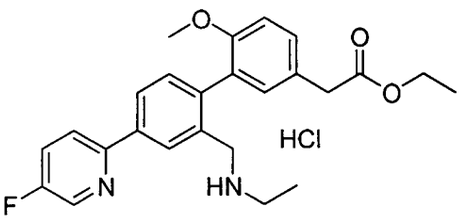
[0885] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(5-metil-benzooxazol-2-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster. M+H es 499.

Ejemplo 154: Síntesis de [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-249)



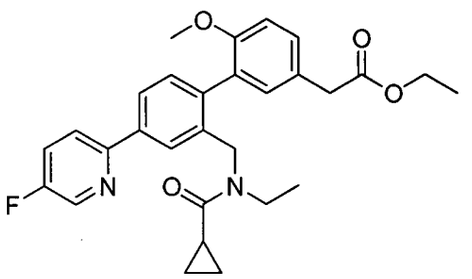
Etapa 1: [2'-[(*tert*-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0886] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético etil éster y 2-bromo-5-fluoropiridina.



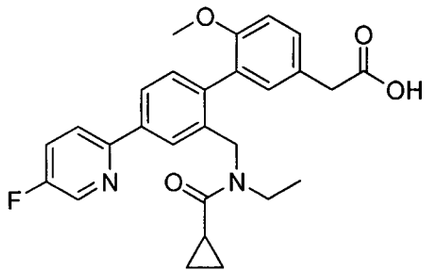
Etapa 2: [2'-Etilaminometil-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster, clorhidato

[0887] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster.



Etapa 3: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

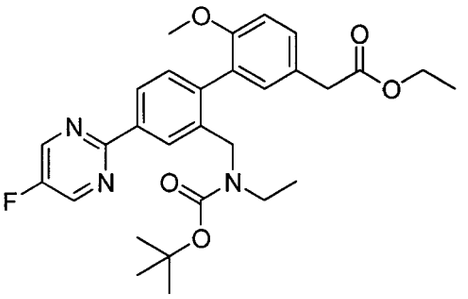
[0888] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: [2'-etilaminometil-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster, clorhidato y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

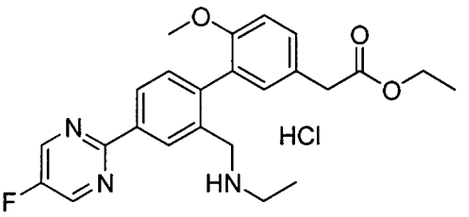
[0889] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 463.

Ejemplo 155: Síntesis de [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-250)



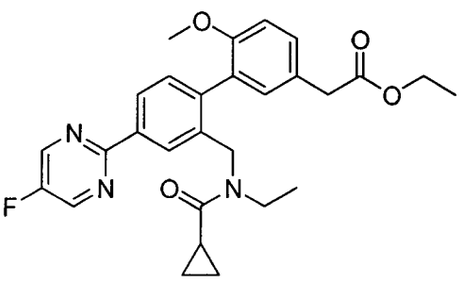
Etapa 1: [2'-[(*tert*-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0890] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [2'-[(tert-Butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-bifenil-3-il]-acético etil éster y 2-cloro-5-fluoropirimidina.



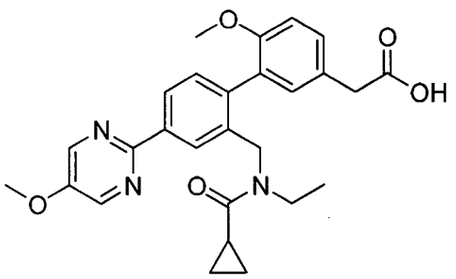
Etapa 2: [2'-Etilaminometil-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0891] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 46, Etapa 7, usando el siguiente material de partida: [2'-[(*tert*-butoxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster.



Etapa 3: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

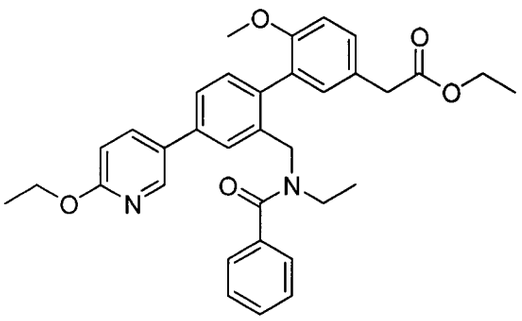
[0892] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: [2'-etilaminometil-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-ácido acético

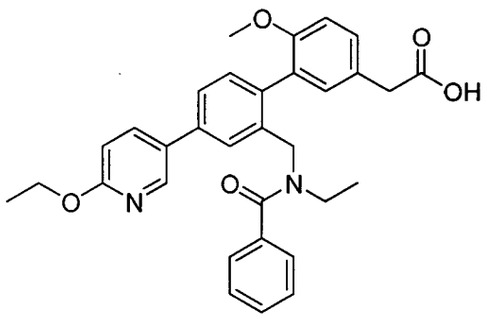
[0893] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-pirimidin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 476.

Ejemplo 156: Síntesis de [2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-254)



Etapa 1: [2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

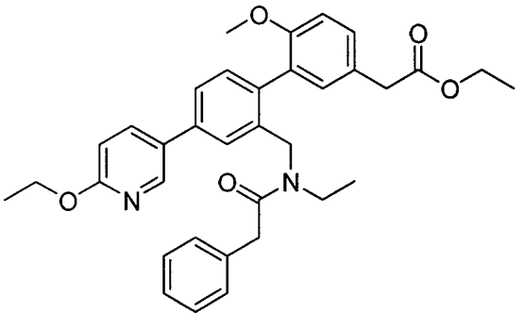
[0894] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster, clorhidato y cloruro de benzoilo.



Etapa 2: [2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

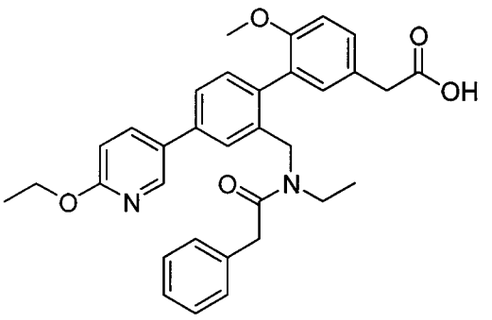
[0895] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 525.

Ejemplo 157: Síntesis de {4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-255)



Etapa 1: {4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

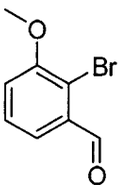
[0896] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético etil éster, clorhidato y fenilcloruro de acetilo.



Etapa 2: {4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

[0897] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 539.

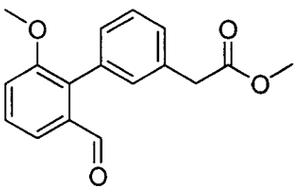
Ejemplo 158: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-122)



Etapa 1: 2-Bromo-3-metoxi-benzaldehído

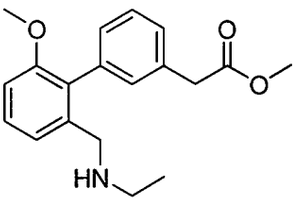
[0898] A una solución de 2-bromo-3-hidroxibenzaldehído (0.5g, 2.4mmol) se añadió carbonato de potasio (0.77g, 5.6mmol), y la mezcla fue agitada durante 5 minutos. Se añadió Yodometano (0.17mL, 2.7mmol) y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas.

La mezcla fue diluida con H_2O (30mL) y EtOAc (30mL), y la capa orgánica se lavó con NaOH acuoso 1N, luego salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se decantó y se concentró. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-60% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



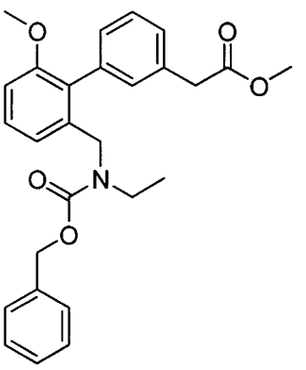
Etapa 2: (2'-Formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0899] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-3-metoxi-benzaldehído y ácido [3-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético metil éster.



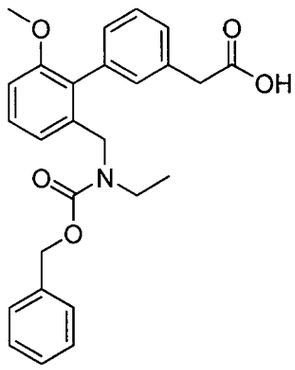
Etapa 3: (2'-Etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0900] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 4: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

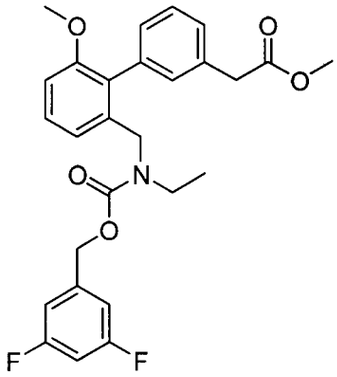
[0901] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y cloroformiato de bencilo.



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

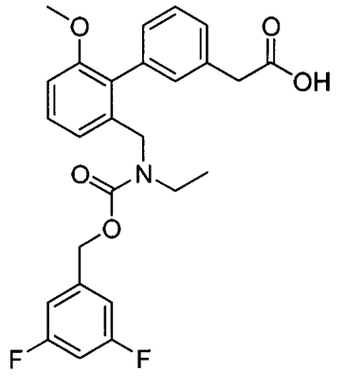
[0902] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 434.

Ejemplo 159: Síntesis de (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-123)



Etapa 1: (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0903] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y 3,5-difluorocloroformiato de bencilo.

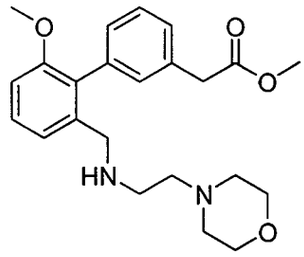


300

Etapa 2: (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético

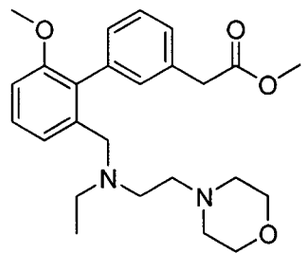
[0904] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[(3,5-difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 470.

Ejemplo 160: Síntesis de (2'-{[Etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-166)



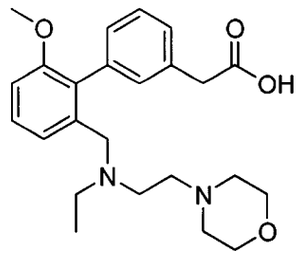
Etapa 1: {6'-Metoxi-2'-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

[0905] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y 4-(2-aminoetil)morfolina.



Etapa 2: (2'-{[Etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

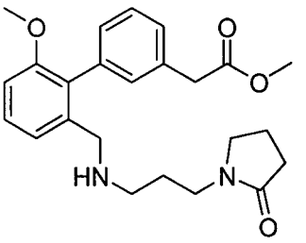
[0906] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: {6'-metoxi-2'-[(2-morfolin-4-il-etilamino)-metil]-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster y acetaldehído.



Etapa 3: (2'-{[Etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético

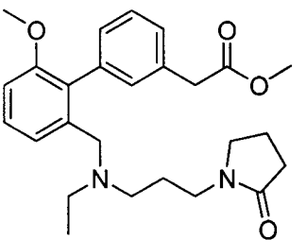
[0907] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(2-morfolin-4-il-etil)-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 414.

Ejemplo 161: Síntesis de [2'-({Etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino}-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-167)



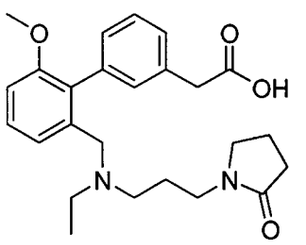
Etapa 1: (6'-Metoxi-2'-{[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-metil}-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0908] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona.



Etapa 2: [2'-({Etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino}-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

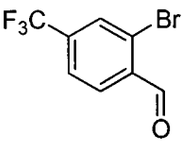
[0909] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (6'-metoxi-2'-{[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propilamino]-metil}-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y acetaldehído.



Etapa 3: [2'-({Etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino}-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

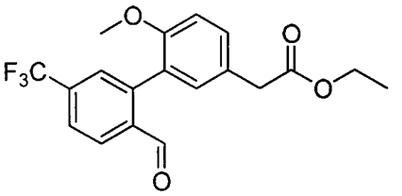
[0910] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-({etil-[3-(2-oxo-pirrolidin-1-il)-propil]-amino}-metil)-6'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 426.

Ejemplo 162: Síntesis de (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-168)



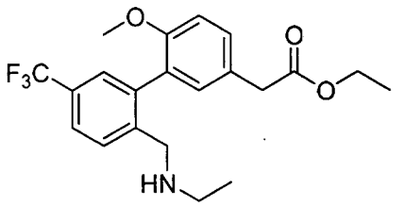
Etapa 1: 2-Bromo-4-trifluorometil-benzaldehído

[0911] 2-Bromo-4-(trifluorometil)alcohol bencílico (4.0g, 15.88mmol) y peryodinano de Dess-Martin (7.14g, 16.67mmol) se combinaron en CH_2Cl_2 y se agitó por 1.5 horas a temperatura ambiente. Se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado y se formó un precipitado blanco. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y Na2CO3 acuoso saturado y se agitó por 1 hora. Se añadió NaOH acuoso 1N y la capa orgánica fue separada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-80% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.



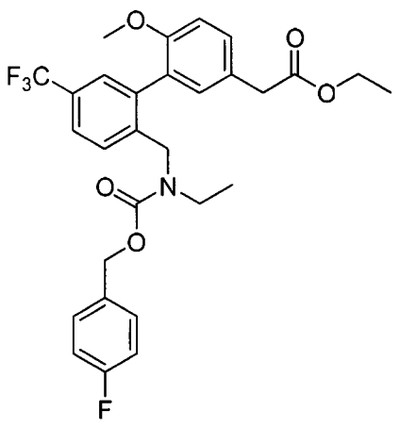
Etapa 2: (2'-Formil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0912] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-4-trifluorometil-benzaldehído y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



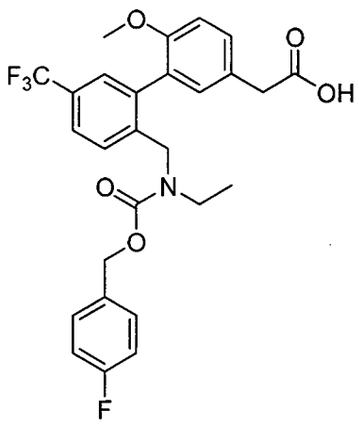
Etapa 3: (2'-Etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0913] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 4: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

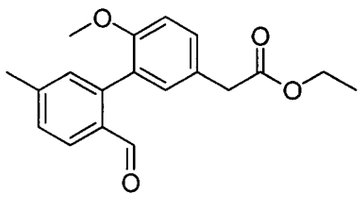
[0914] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 4-fluorocloroformiato de bencilo.



Etapa 5: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

[0915] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster. M+H es 519.

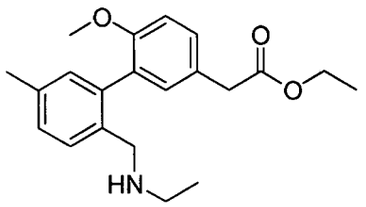
Ejemplo 163: Síntesis de (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-169)



Etapa 1: (2'-Formil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

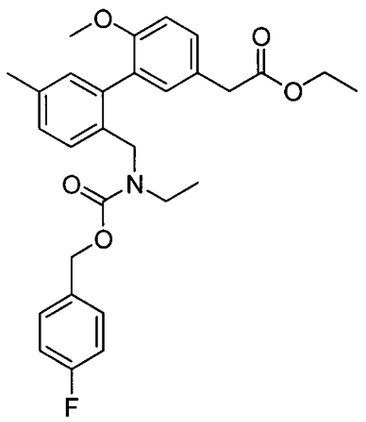
304

[0916] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster y 2-bromo-4-metilbenzaldehído.



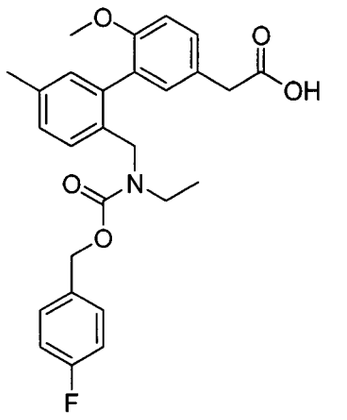
Etapa 2: (2'-Etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0917] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 3: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

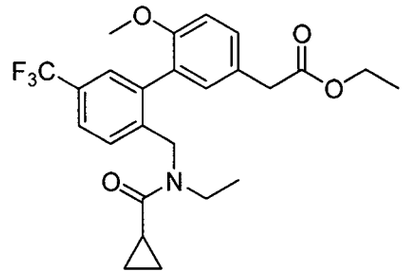
[0918] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 4-fluorocloroformiato de bencilo.



Etapa 4: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético

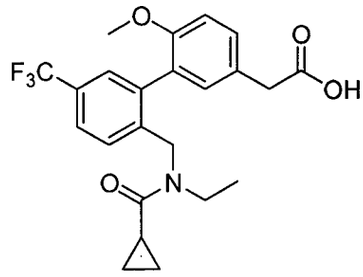
[0919] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster. M+H es 466.

Ejemplo 164: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-170)



Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

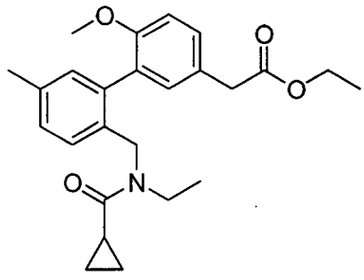
[0920] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

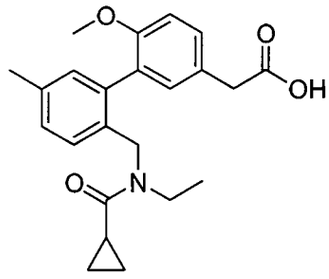
[0921] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 436.

Ejemplo 165: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-171)



Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

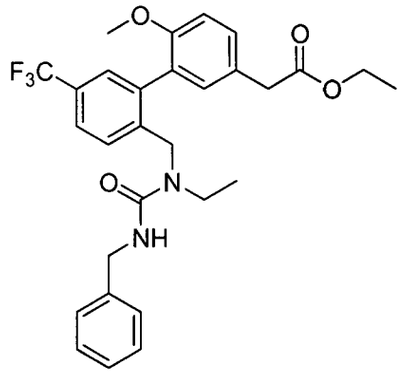
[0922] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético

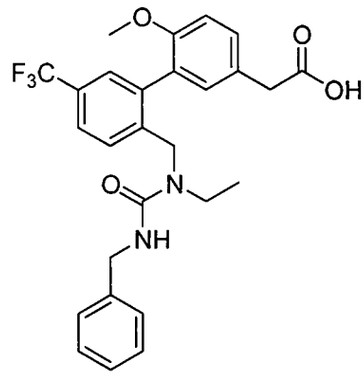
[0923] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 382.

Ejemplo 166: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-172)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

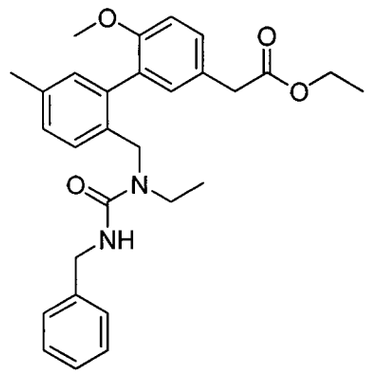
[0924] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

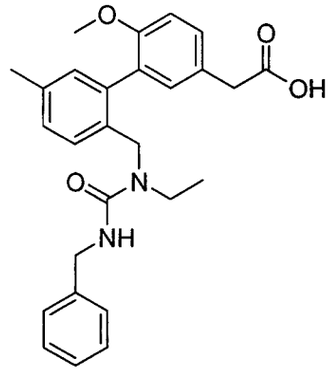
[0925] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 501.

Ejemplo 167: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-173)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

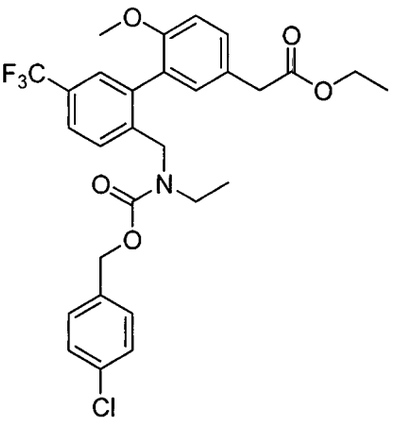
[0926] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético

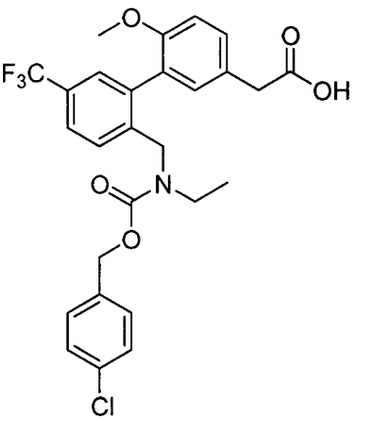
[0927] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 447.

Ejemplo 168: Síntesis de (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-174)



Etapa 1: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

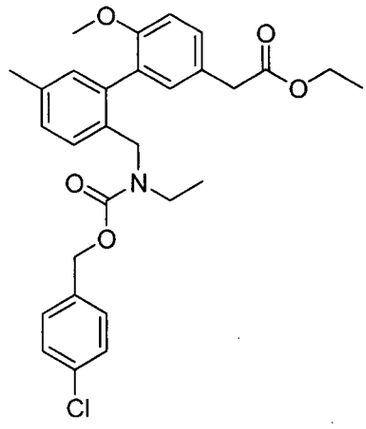
[0928] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 4-clorocloroformiato de bencilo.



Etapa 2: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

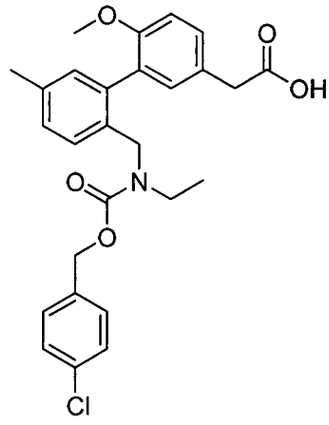
[0929] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster. M+H es 559.

Ejemplo 169: Síntesis de (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-175)



Etapa 1: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

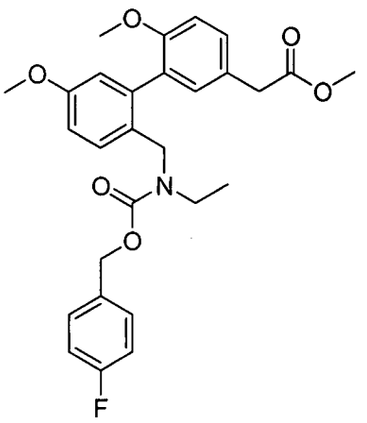
[0930] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 4-clorocloroformiato de bencilo.



Etapa 2: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético

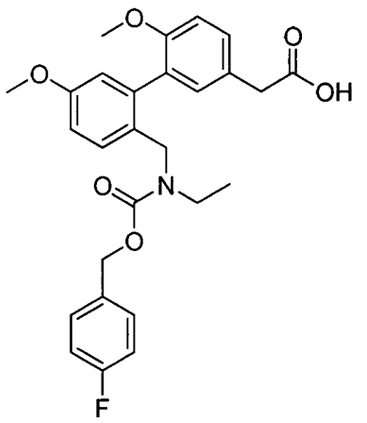
[0931] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster. M+H es 482.

Ejemplo 170: Síntesis de (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-194)



Etapa 1: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

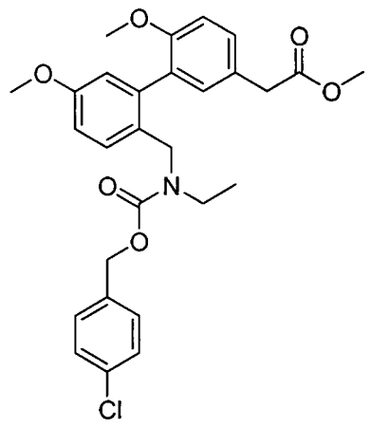
[0932] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (ácido 2'-Etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster y 4-fluorocloroformiato de bencilo.



Etapa 2: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético

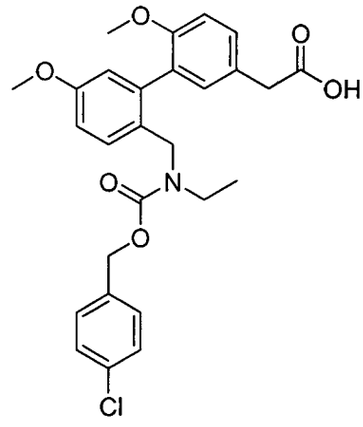
[0933] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 482.

Ejemplo 171: Síntesis de (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-195)



Etapa 1: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

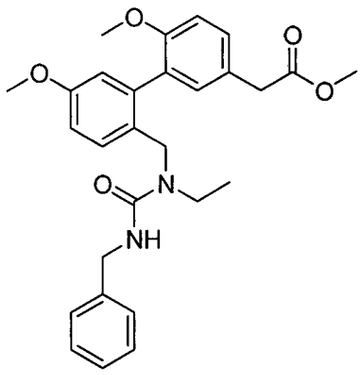
[0934] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (ácido 2'-Etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster y 4-clorocloroformiato de bencilo.



Etapa 2: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético

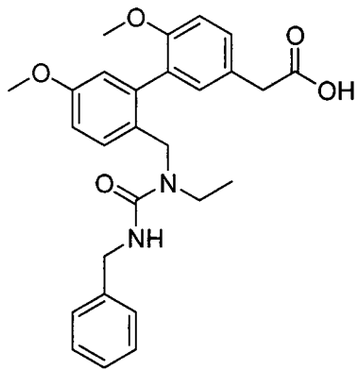
[0935] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 498.

Ejemplo 172: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-197)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

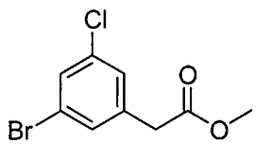
[0936] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (ácido 2'-Etilaminometil-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-acético metil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

[0937] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 463.

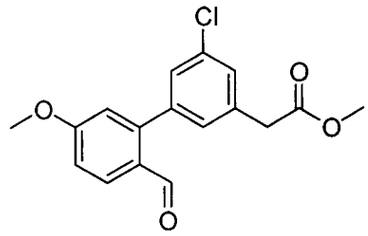
Ejemplo 173: Síntesis de {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-218)



Etapa 1: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster

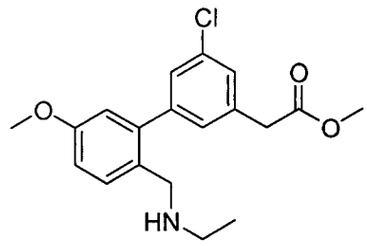
[0938] A una solución de ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético (0.400g, 1.60mmol) en MeOH (15mL) se añadió 4N HCl acuoso (2mL), y la reacción fue sometida a agitación a 90°C por 2 horas. La mezcla fue concentrada y purificada por cromatografía sobre sílica gel (0-5% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título.

313



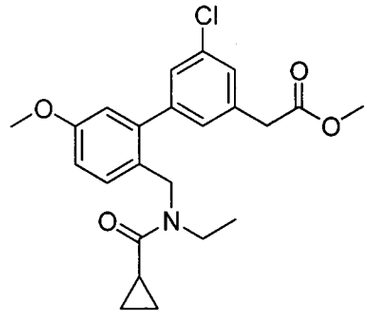
Etapa 2: (5-Cloro-2'-formil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0939] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster y ácido 2-formil-5-metoxifenilborónico.



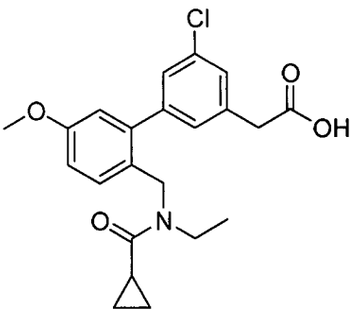
Etapa 3: (5-Cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[0940] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-formil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 4: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

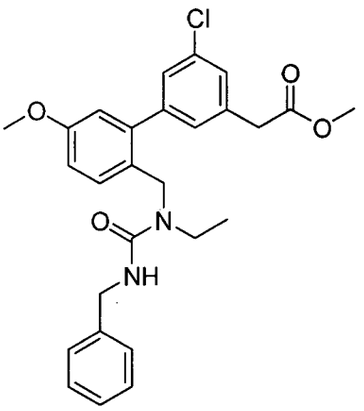
[0941] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 5: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético

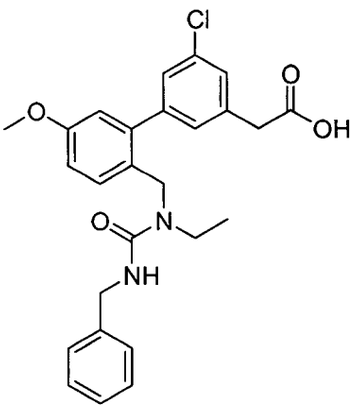
[0942] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 402.

Ejemplo 174: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-[21]9)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

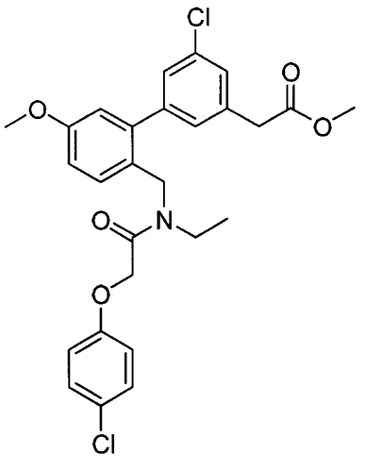
[0943] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

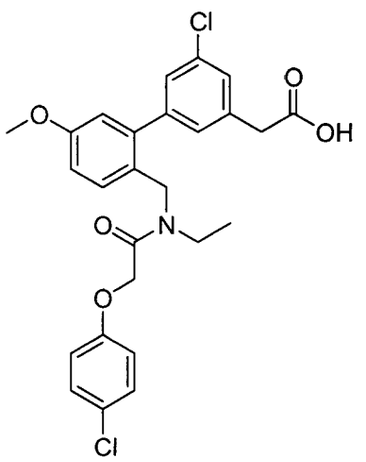
[0944] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 468.

Ejemplo 175: Síntesis de [5-Cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-2[21])



Etapa 1: [5-Cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

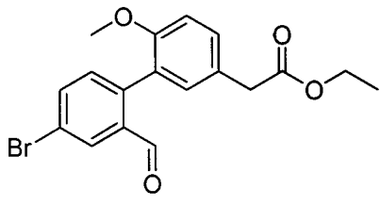
[0945] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-5'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster y 4-clorofenoxicloruro de acetilo.



Etapa 2: [5-Cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

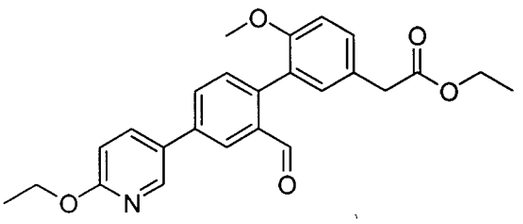
[0946] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [5-cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 503.

Ejemplo 176: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-228)



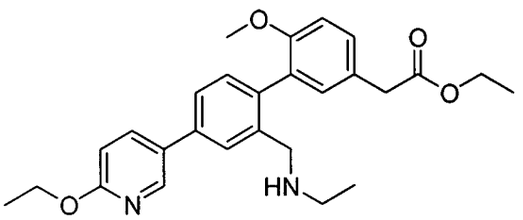
Etapa 1: (4'-Bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0947] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 5-bromo-2-yodo-benzaldehído y ácido [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético etil éster.



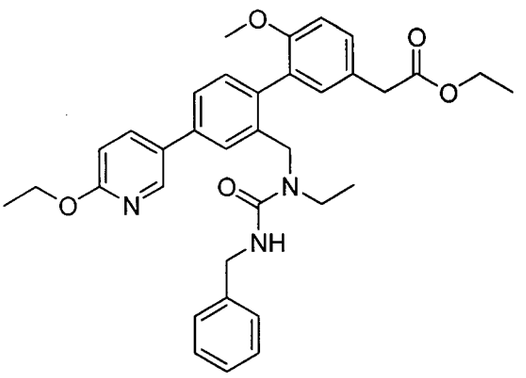
Etapa 2: [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0948] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 2-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.



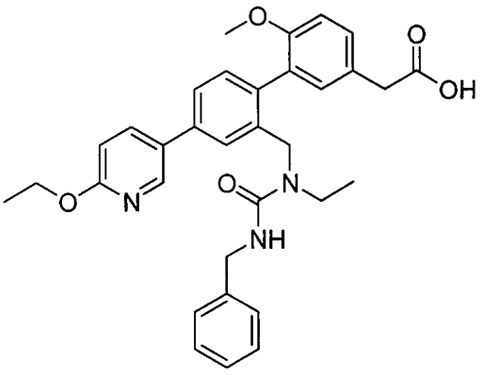
Etapa 3: [4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0949] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 4: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

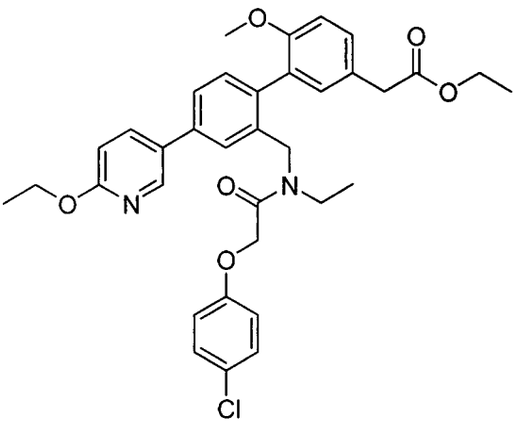
[0950] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 5: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

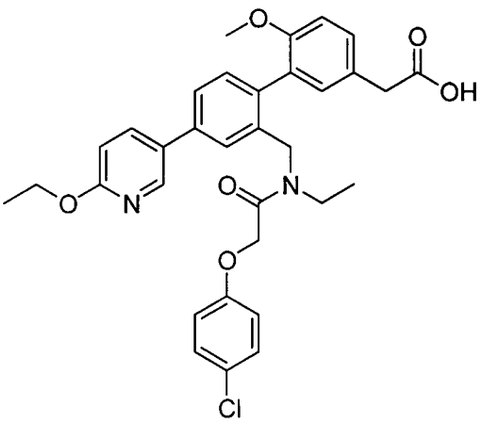
[0951] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 555.

Ejemplo 177: Síntesis de [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-229)



Etapa 1: [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

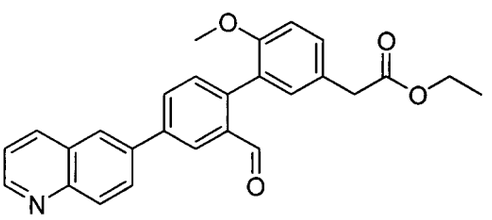
[0952] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: [4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-2'-etilaminometil-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster y 4-clorofenoxicloruro de acetilo.



Etapa 2: [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético

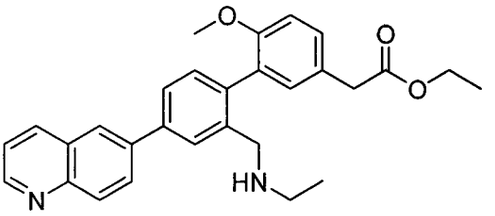
[0953] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 590.

Ejemplo 178: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-230)



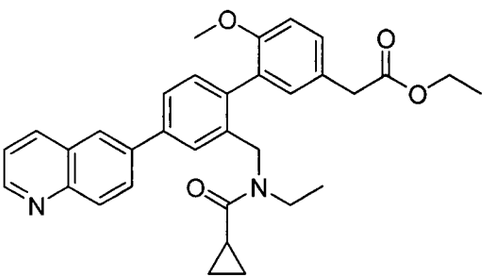
Etapa 1: (2'-Formil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0954] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 6-quinolineborónico ácido pinacol éster.



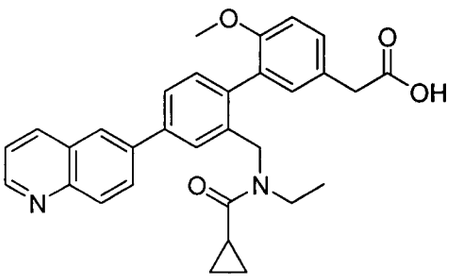
Etapa 2: (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[0955] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 3: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

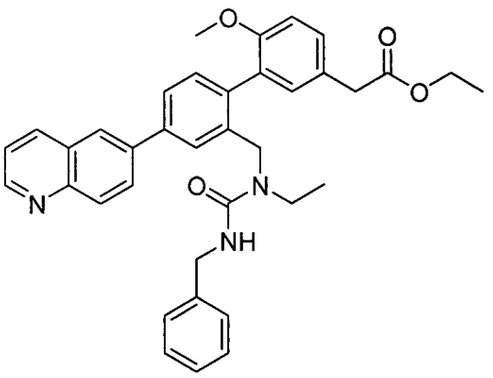
[0956] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-ácido acético

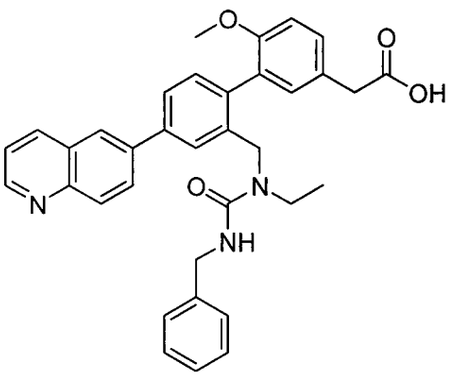
[0957] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 496.

Ejemplo 179: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-231)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

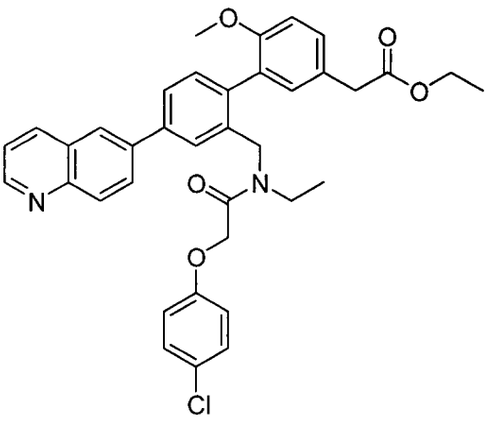
[0958] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético

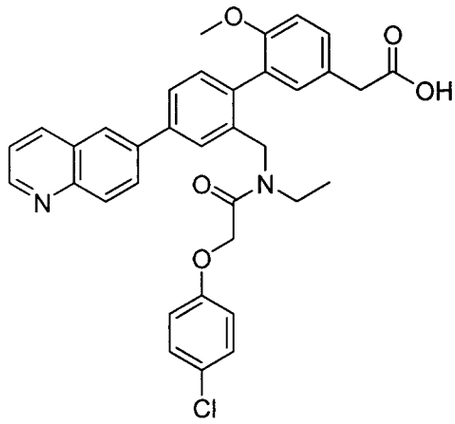
[0959] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 561.

Ejemplo 180: Síntesis de [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-232)



Etapa 1: [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

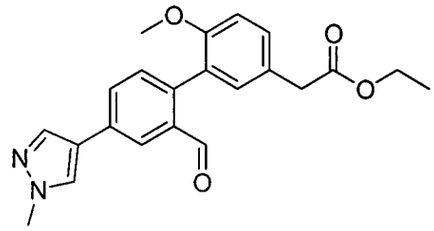
[0960] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 4-clorofenoxicloruro de acetilo.



Etapa 2: [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético

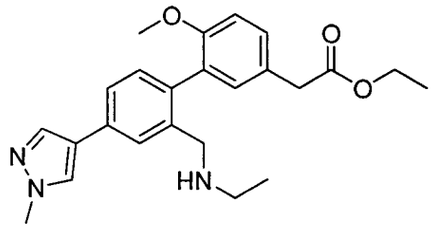
[0961] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-6-il-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 596.

Ejemplo 181: Síntesis de [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-233)



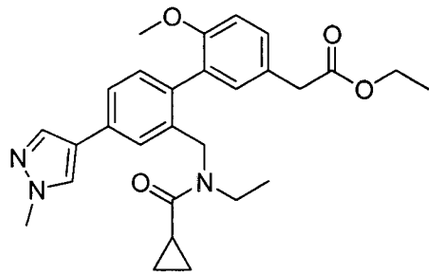
Etapa 1: [2'-Formil-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0962] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (4'-bromo-2'-formil-6-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y 1-metilpirazol-4-borónico ácido pinacol éster.



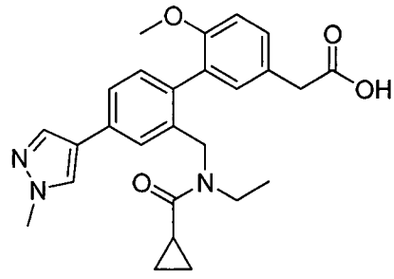
Etapa 2: [2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

[0963] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: [2'-formil-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



Etapa 3: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

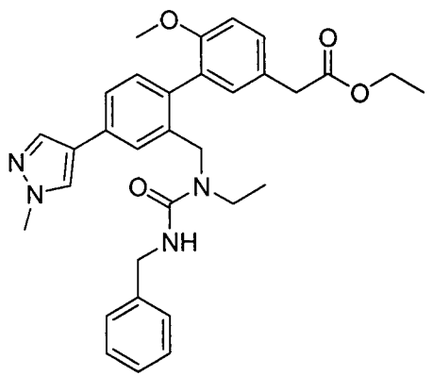
[0964] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: [2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 4: [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético

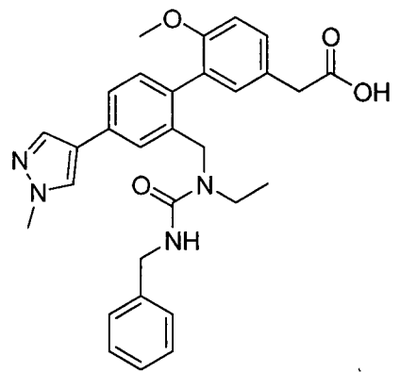
[0965] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 449.

Ejemplo 182: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-234)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster

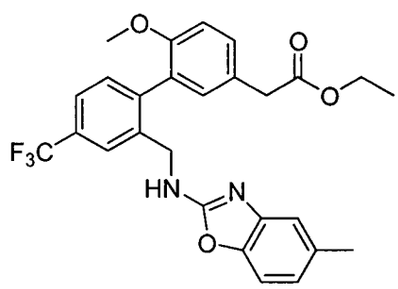
[0966] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: [2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético

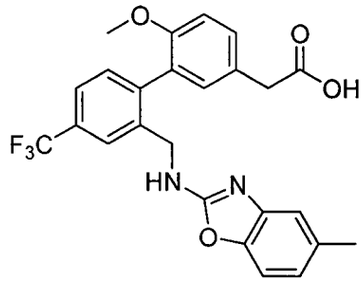
[0967] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético etil éster. M+H es 514.

Ejemplo 183: Síntesis de {6-Metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-235)



Etapa 1: {6-Metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

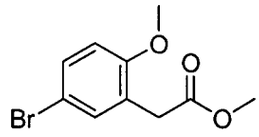
[0968] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: ácido (2'-Aminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético etil éster y 2-cloro-5-metil-benzooxazol.



Etapa 2: {6-Metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

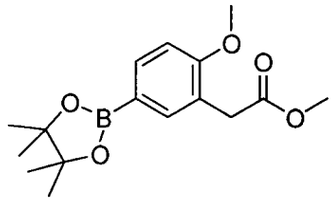
[0969] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 31, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: {6-metoxi-2'-[(5-metil-benzooxazol-2-ilamino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster.

Ejemplo 184: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-107)



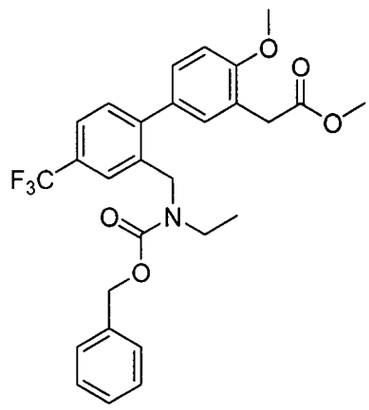
Etapa 1: (5-Bromo-2-metoxi-fenil)-ácido acético metil éster

[0970] 5-Bromo-2-metoxifenilácido acético (0.900g, 3.67mmol) en MeOH (20mL) se trató con 4N HCl en 1,4-dioxano (4mL) y se agitó a 80°C por 6 horas. La mezcla fue concentrada para dar el compuesto del título.



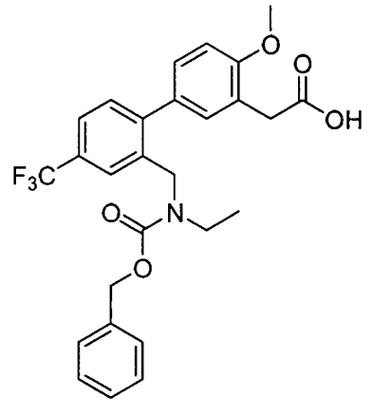
Etapa 2: [2-Metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido acético metil éster

[0971] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (5-bromo-2-metoxi-fenil)-ácido acético metil éster y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

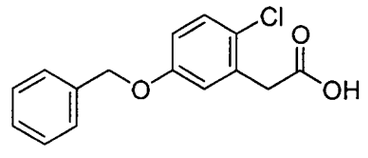
[0972] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: [2-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido acético metil éster y ácido (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-carbámico bencil éster.



Etapa 4: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

[0973] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 41, Etapa 8, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 502.

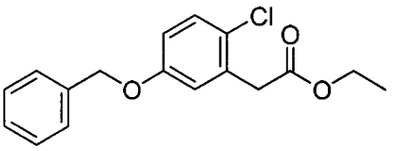
Ejemplo 185: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-125)



Etapa 1: (5-Benciloxi-2-cloro-fenil)-ácido acético

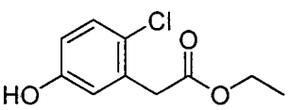
[0974] A alcohol bencílico (1.1g, 10mmol) en NMP (20mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.44g, 11mmol), y la mezcla fue agitada durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se añadió en ese momento a un vial que contenía 2-cloro-5-fluorofenilácido

acético (1g, 4.5mmol), y la reacción fue sometida a agitación a 120°C por 3 horas. Un tratamiento con ácido dio el compuesto del título.



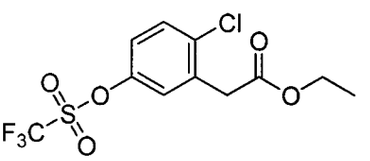
Etapa 2: (5-Benciloxi-2-cloro-fenil)-ácido acético etil éster

[0975] A (5-benciloxi-2-cloro-fenil)-ácido acético (1.5g, 5.4mmol) en EtOH (30mL) se añadió ácido sulfúrico (1mL), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la reacción fue tratada para dar el compuesto del título.



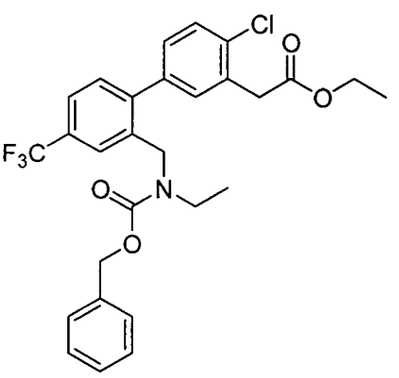
Etapa 3: (2-Cloro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0976] (5-Benciloxi-2-cloro-fenil)-ácido acético etil éster (1.7g, 5.6mmol) se disolvió en EtOH (30mL) y se desgasificó con N_2. Se añadió Paladio sobre carbono al 5% (1g) en ese momento y la reacción se purgó con H_2 y luego se agitó bajo un balón de H_2 a 50°C durante la noche. La mezcla se filtró y concentró para dar el compuesto del título.



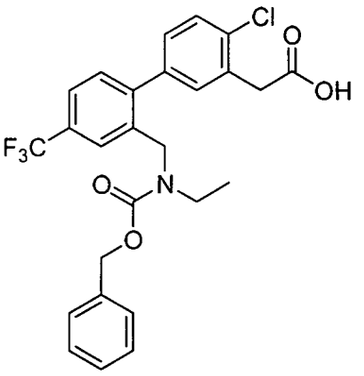
Etapa 4: (2-Cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0977] A una solución de (2-cloro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster (0.177g, 0.87mmol) en DMF (5mL) se añadió carbonato de cesio (0.567g, 1.74mmol) y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (0.6[21]g, 1.74mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. Después de tratamiento acuoso, el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

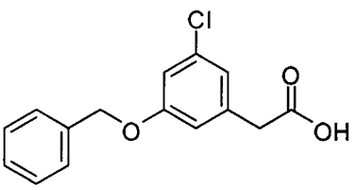
[0978] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (2-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

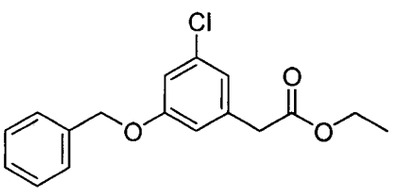
[0979] A una solución de 2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster (0.17mmol) en 1,4-dioxano (2mL) y H2O (1mL) se añadió LiOH acuoso 1N (1.7mL, 1.7mmol), y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se ajustó a pH 6 con HCl acuoso 1N, y luego se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título. M+H es 506.

Ejemplo 186: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-108)



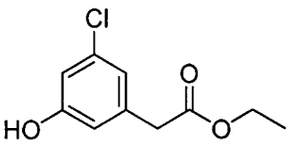
Etapa 1: (3-Benciloxi-5-cloro-fenil)-ácido acético

[0980] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-cloro-5-fluorofenilácido acético y alcohol bencílico.



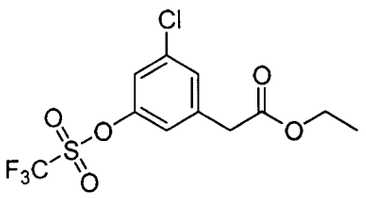
Etapa 2: (3-Benciloxi-5-cloro-fenil)-ácido acético etil éster

[0981] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-ácido acético.



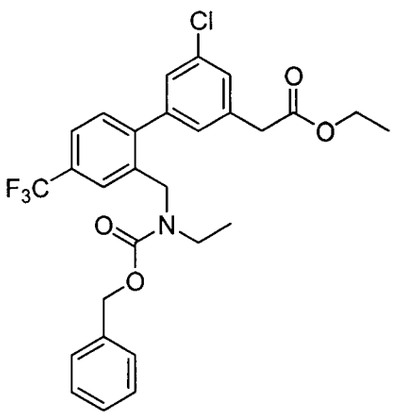
Etapa 3: (3-Cloro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0982] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-5-cloro-fenil)-ácido acético etil éster.



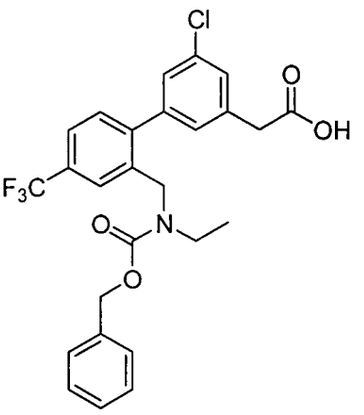
Etapa 4: (3-Cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0983] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (3-cloro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

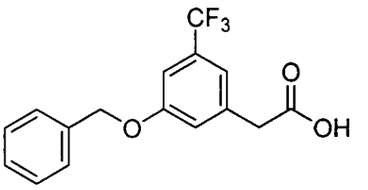
[0984] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (3-cloro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

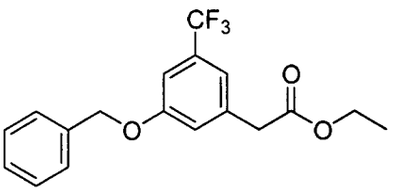
[0985] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 506.

Ejemplo 187: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-109)



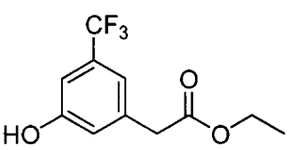
Etapa 1: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético

[0986] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 3-fluoro-5-(trifluorometil)fenilácido acético y alcohol bencílico.



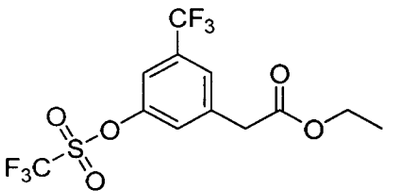
Etapa 2: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético etil éster

[0987] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético.



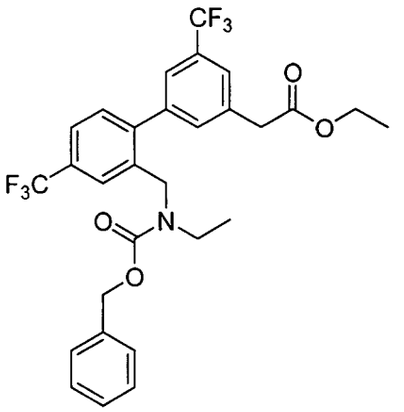
Etapa 3: (3-Hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster

[0988] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: ácido (3-Benciloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético etil éster.



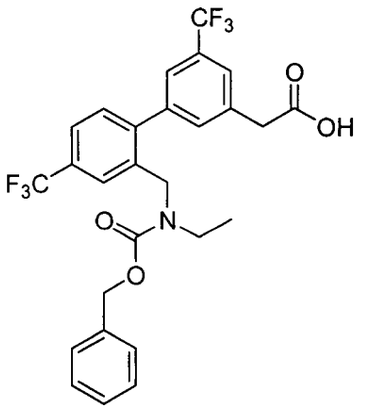
Etapa 4: (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster

[0989] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (3-hidroxi-5-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

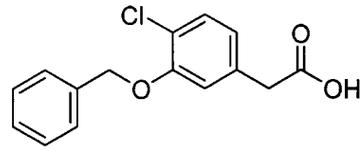
[0990] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (3-trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

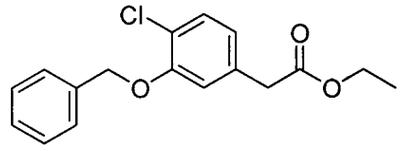
[0991] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 540.

Ejemplo 188: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-110)



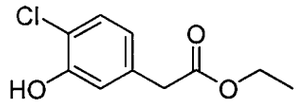
Etapa 1: (3-Benciloxi-4-cloro-fenil)-ácido acético

[0992] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 4-cloro-3-fluorofenilácido acético y alcohol bencílico.



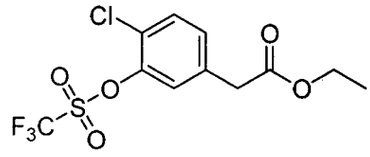
Etapa 2: (3-Benciloxi-4-cloro-fenil)-ácido acético etil éster

[0993] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-ácido acético.



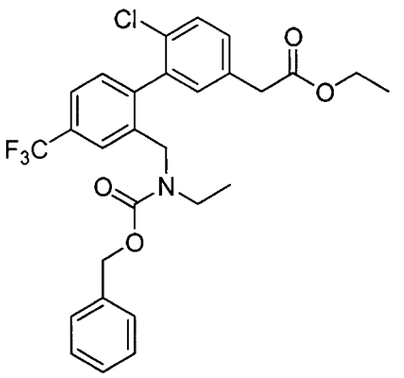
Etapa 3: (4-Cloro-3-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0994] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-4-cloro-fenil)-ácido acético etil éster.



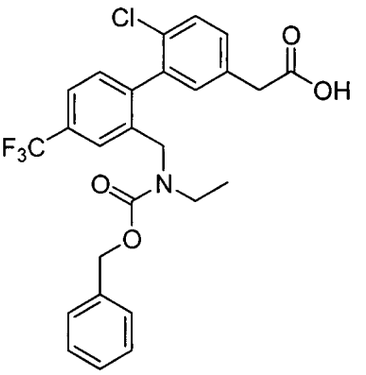
Etapa 4: (4-Cloro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster

[0995] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (4-cloro-3-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

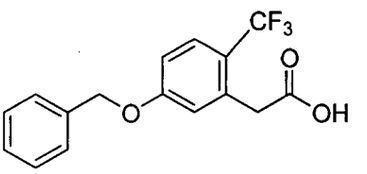
[0996] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (4-cloro-3-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

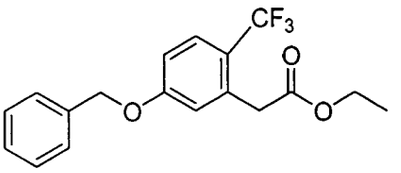
[0997] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 506.

Ejemplo 189: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-124)



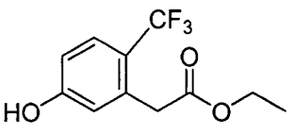
Etapa 1: (5-Benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético

[0998] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: 5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil ácido acético y alcohol bencílico.



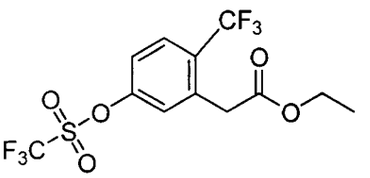
Etapa 2: (5-Benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster

[0999] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético.



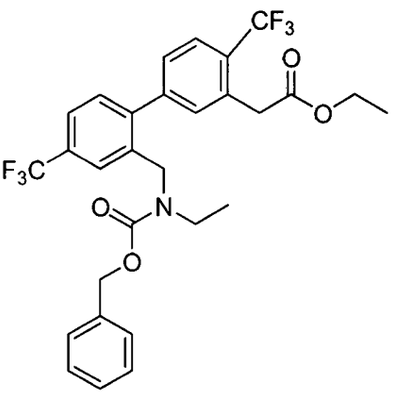
Etapa 3: (5-Hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster

[01000] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (5-benciloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 4: (5-Trifluorometanosulfoniloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster

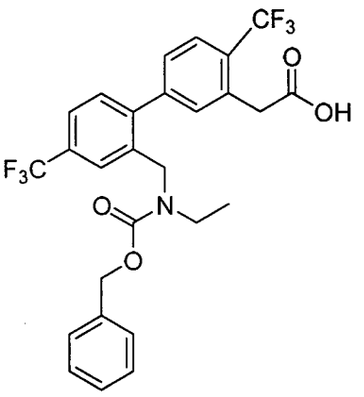
[01001] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (5-hidroxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[01002] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-

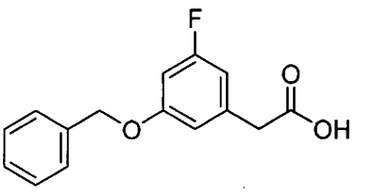
trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (5-trifluorometanosulfoniloxi-2-trifluorometil-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

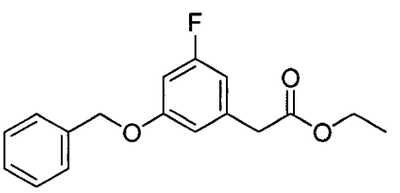
[01003] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 540.

Ejemplo 190: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-126)



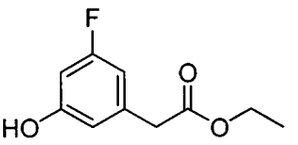
Etapa 1: (3-Benciloxi-5-fluoro-fenil)-ácido acético

[01004] A alcohol bencílico (1.4g, 12.8mmol) en NMP (30mL) se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.5g, 12.8mmol), y la mezcla fue agitada durante 20 minutos. 3,5-Difluorofenilácido acético (1.0g, 5.8mmol) se añadió en ese momento y la reacción fue sometida a agitación a 100°C por 2 horas, y luego 60°C durante la noche. La mezcla fue tratada para dar el compuesto del título, más ~30% de alcohol bencílico como impureza.



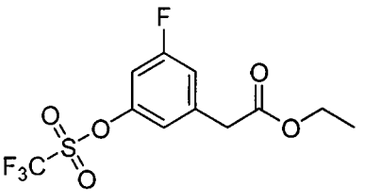
Etapa 2: (3-Benciloxi-5-fluoro-fenil)-ácido acético etil éster

[01005] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 2, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-ácido acético.



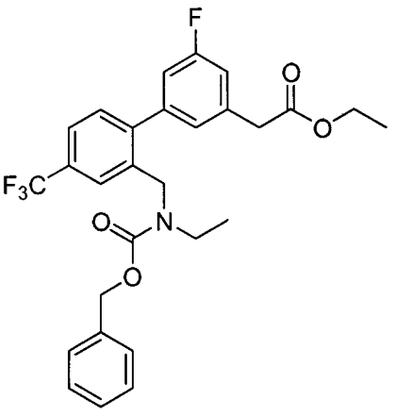
Etapa 3: (3-Fluoro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster

[01006] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (3-benciloxi-5-fluoro-fenil)-ácido acético etil éster.



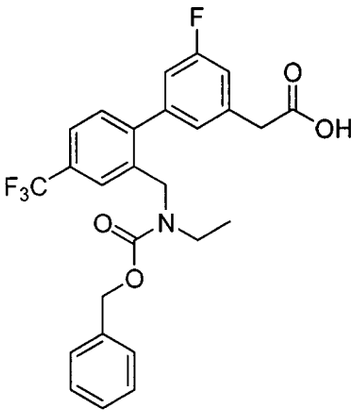
Etapa 4: (3-Fluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster

[01007] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-ácido acético etil éster y *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida).



Etapa 5: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

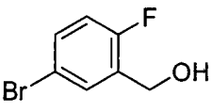
[01008] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (3-fluoro-5-trifluorometanosulfoniloxi-fenil)-ácido acético etil éster.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

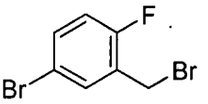
[01009] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster. M+H es 490.

Ejemplo 191: Síntesis de {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-127)



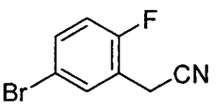
Etapa 1: (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-metanol

[01010] A una solución de 5-bromo-2-fluorobenzaldehído (1.3g, 6.4mmol) en MeOH (10mL) se añadió borohidruro de sodio (0.29g, 7.7mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de tratamiento acuoso, el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



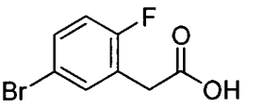
Etapa 2: 4-Bromo-2-bromometil-1-fluoro-benceno

[01011] A (5-bromo-2-fluoro-fenil)-metanol (1.2g, 5.9mmol) en DME (20mL) se añadió tribromuro de fósforo(0.83mL, 8.8mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se sometió a enfriamiento a 0°C y se ajustó a pH 6 con NaHCO3 acuoso saturado. La solución fue extraída con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas fueron secadas, concentradas, y se purificaron por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



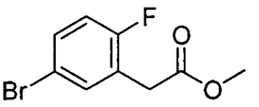
Etapa 3: (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo

[01012] 4-Bromo-2-bromometil-1-fluoro-benceno (1.2g, 3.7mmol) y cianuro de sodio (2.0g, 4.1mmol) se combinaron en DMSO (15mL) y se agitó a 90°C por 2 horas. Una vez que el material de partida no fue detectable por cromatografía de capa fina, la mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O para dar el compuesto del título.



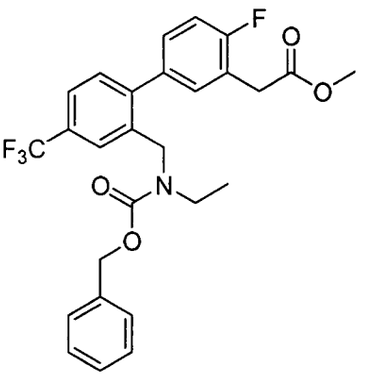
Etapa 4: (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-ácido acético

[01013] (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-acetonitrilo (0.5g, 2.3mmol) se trató con ácido acético (2mL) y ácido sulfúrico (2mL) en H_2O (2mL) a 95°C por 5 horas. Un tratamiento acuoso produjo el compuesto del título.



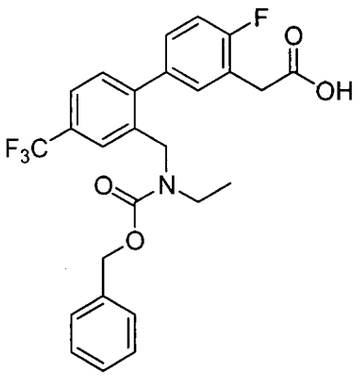
Etapa 5: (5-Bromo-2-fluoro-fenil)-ácido acético metil éster

[01014] A una solución de (5-bromo-2-fluoro-fenil)-ácido acético (2.3mmol) en MeOH (15mL) se añadió 4N HCl en 1,4-dioxano (2mL), y la reacción fue sometida a agitación a 90°C por 2 horas. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 6: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

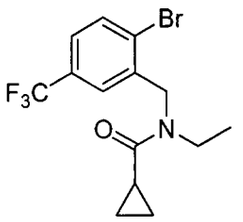
[01015] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y (5-bromo-2-fluoro-fenil)-ácido acético metil éster.



Etapa 7: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

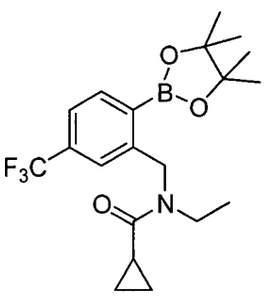
[01016] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 490.

Ejemplo 192: Síntesis de {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-135)



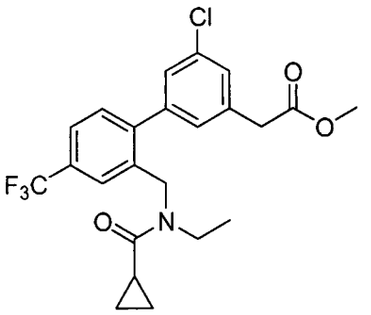
Etapa 1: Ciclopropano ácido carboxílico (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amida

[01017] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



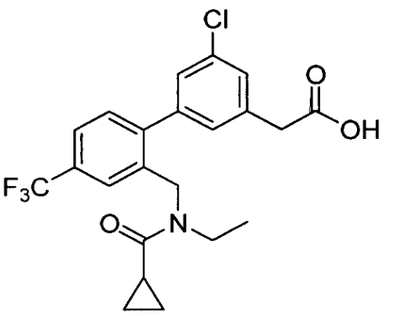
Etapa 2: Ciclopropano ácido carboxílico etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida

[01018] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ciclopropano ácido carboxílico (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amida y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

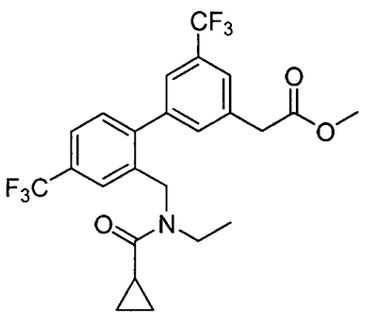
[01019] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ciclopropano ácido carboxílico etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

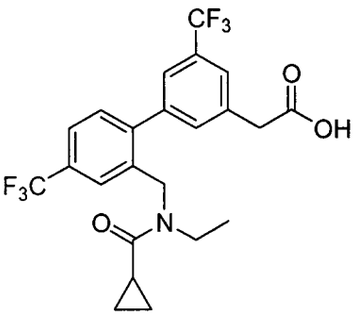
[01020] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 440.

Ejemplo 193: Síntesis de {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-136)



Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

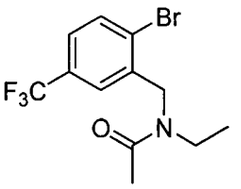
[01021] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ciclopropano ácido carboxílico etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-amida y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

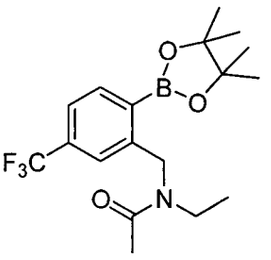
[01022] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 474.

Ejemplo 194: Síntesis de {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-137)



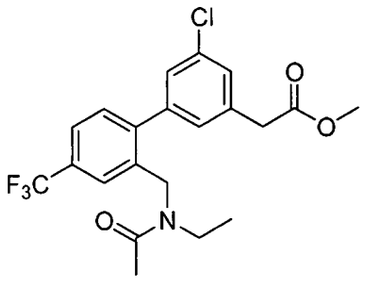
Etapa 1: *N*-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-acetamida

[01023] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de acetilo.



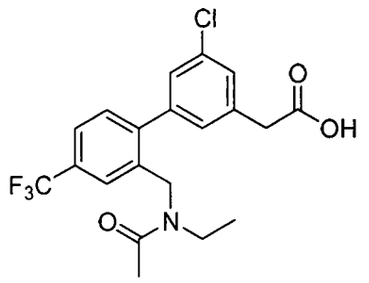
Etapa 2: *N*-Etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-acetamida

[01024] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: *N*-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-acetamida y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

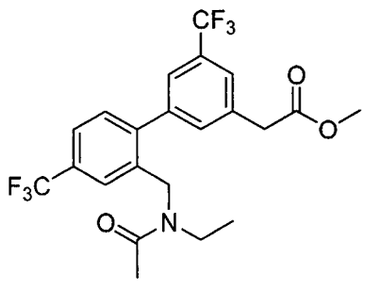
[01025] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-acetamida y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

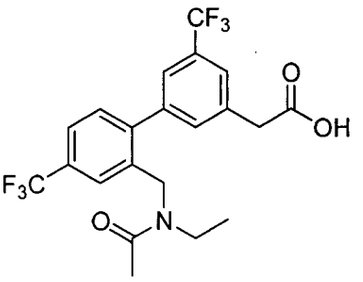
[01026] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 414.

Ejemplo 195: Síntesis de {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-138)



Etapa 1: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

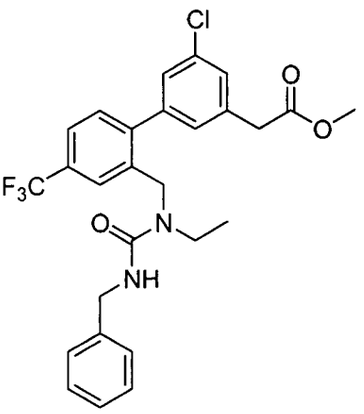
[01027] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-acetamida y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

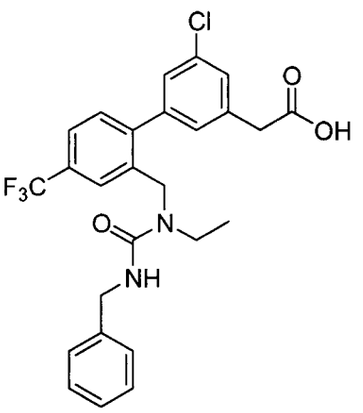
[01028] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 448.

Ejemplo 196: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-157)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

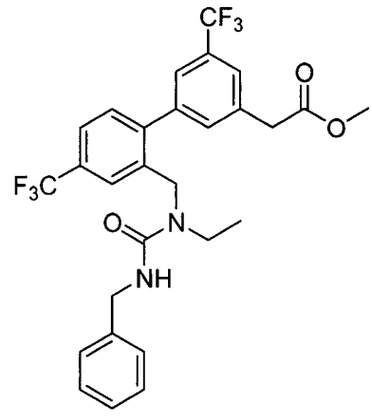
[01029] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

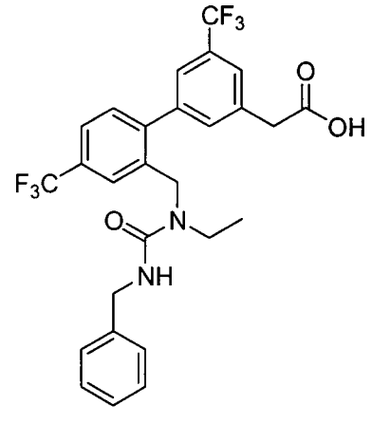
[01030] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 505.

Ejemplo 197: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-158)



Etapa 1: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

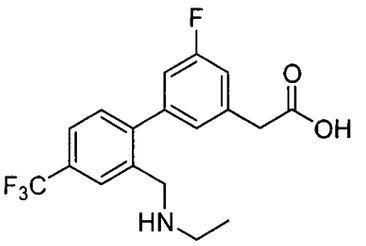
[01031] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

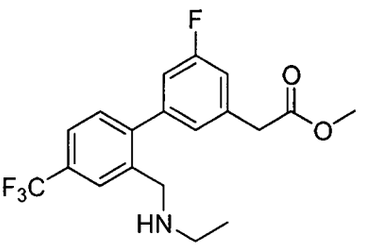
[01032] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 539.

Ejemplo 198: Síntesis de (2'-Etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-162)



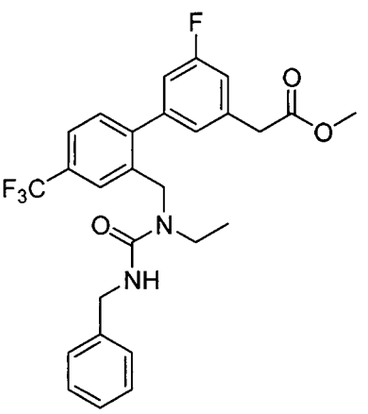
[01033] Una solución de {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (0.025g, 0.05mmol) y paladio sobre carbono al 10% (catalítico) en MeOH fue hidrogenada bajo un balón de H_2 a temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla fue filtrada a través de un lecho de Celite, y el filtrado fue concentrado para dar el compuesto del título. M+H es 382.

Ejemplo 199: Síntesis de [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-159)



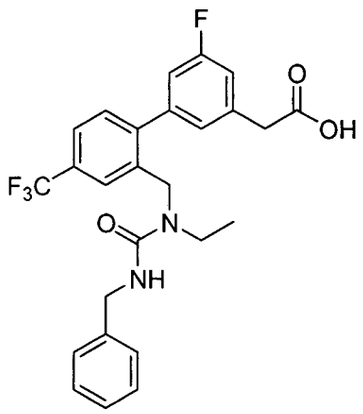
Etapa 1: (2'-Etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[01034] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 184, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético.



Etapa 2: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

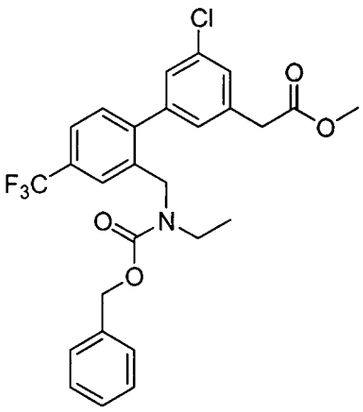
[01035] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster e isocianato de bencilo.



Etapa 3: [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

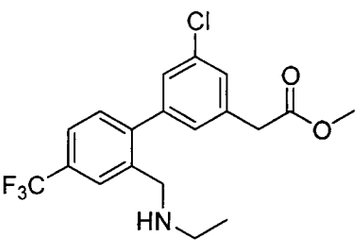
[01036] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: [2'-(3-bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 489.

Ejemplo 200: Síntesis de (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-160)



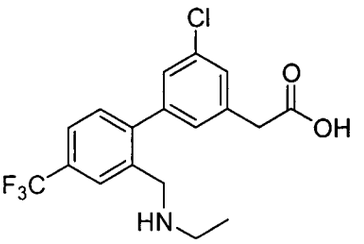
Etapa 1: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

[01037] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

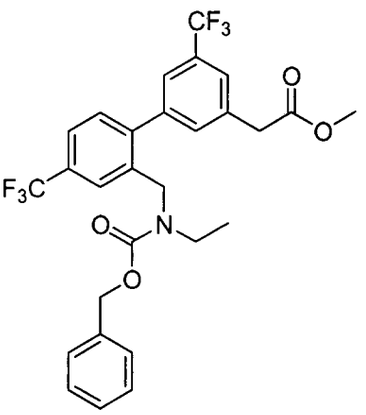
[01038] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 198, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster.



Etapa 3: (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

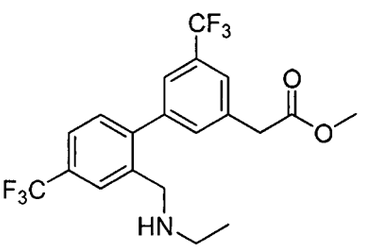
[01039] (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster (0.010g, 0.03mmol) en 1,4-dioxano (2mL) se trató con LiOH acuoso 1N (1mL) a temperatura ambiente por 1 hora. La solución fue neutralizada a pH 6 y se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas fueron concentradas y se purificaron por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 201: Síntesis de (2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-161)



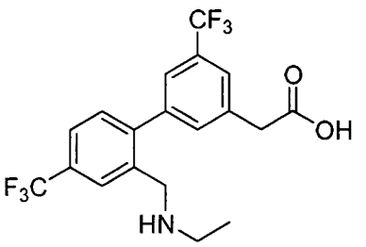
Etapa 1: {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

[01040] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: ácido Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-carbámico bencil éster y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: (2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

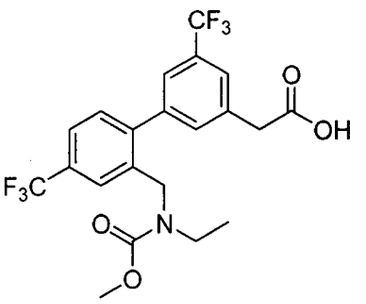
[01041] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 198, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster.



Etapa 3: (2'-Etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

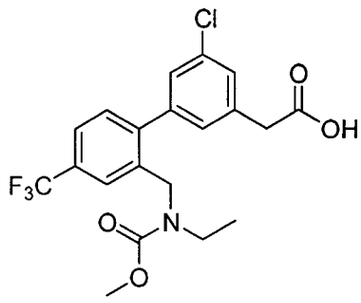
[01042] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 201, Etapa 3, usando el siguiente material de partida: (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster.

Ejemplo 202: Síntesis de {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-163)



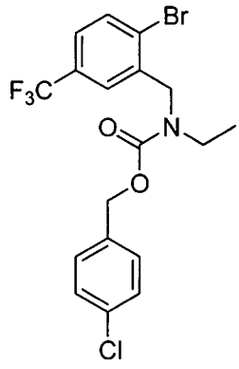
[01043] A una solución de (2'-etilaminometil-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster (0.110g, 0.26mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C se añadió diisopropiletilamina (0.11mL, 0.66mmol), seguido por fosgeno (1.9M en tolueno; 0.20mL, 0.39mmol), y la mezcla fue agitada durante 2 horas. Se añadió Trietilamina (0.06mL, 0.52mmol) seguida por metilamina (2M en THF; 0.20mL, 0.39mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. No se presentó la formación de urea, así que la mezcla fue tratada con CH_2Cl_2 y H_2O, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el cloruro de carbamoilo intermedio, el cual se trató con LiOH acuoso 1N en MeOH y THF para dar el compuesto del título. M+H es 464.

Ejemplo 203: Síntesis de {5-Cloro-2'-[(etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-164)



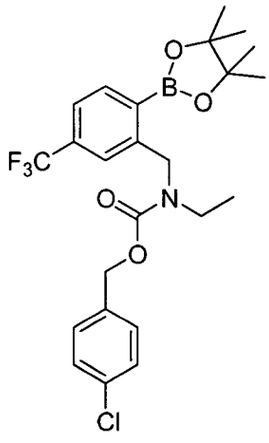
[01044] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 202, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 430.

Ejemplo 204: Síntesis de (5-Cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-188)



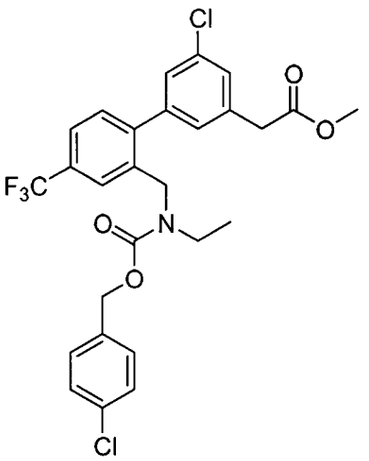
Etapa 1: (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-ácido carbámico 4-cloro-bencil éster

[01045] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y 4-clorocloroformiato de bencilo.



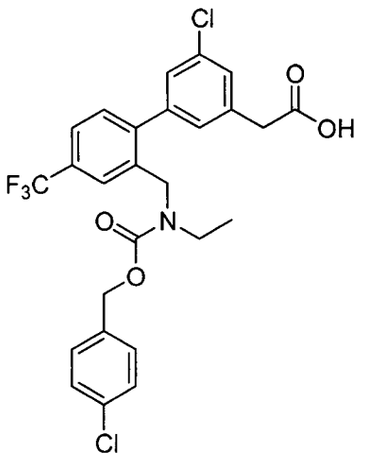
Etapa 2: Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-cloro-bencil éster

[01046] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-ácido carbámico 4-cloro-bencil éster y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: (5-Cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

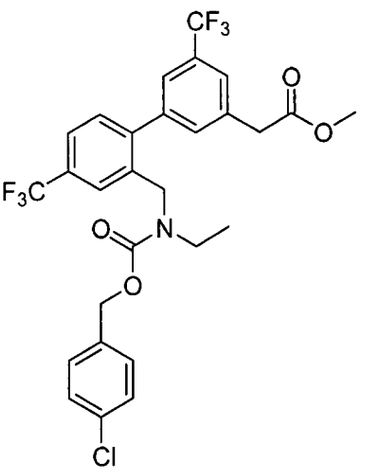
[01047] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-cloro-bencil éster y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: (5-Cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

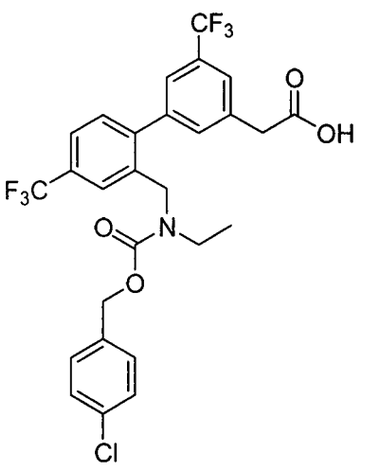
[01048] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: (5-cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 540.

Ejemplo 205: Síntesis de (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-189)



Etapa 1: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

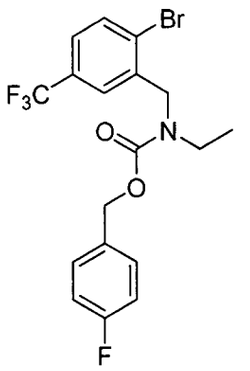
[01049] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-cloro-bencil éster y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

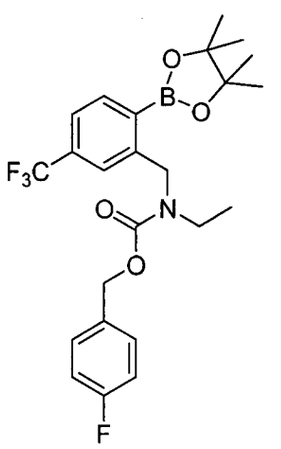
[01050] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: (2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 574.

Ejemplo 206: Síntesis de (5-Cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-190)



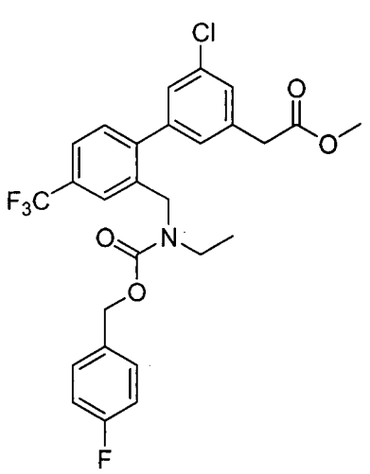
Etapa 1: (2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-ácido carbámico 4-fluoro-bencil éster

[01051] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 56, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y 4-fluorocloroformiato de bencilo.



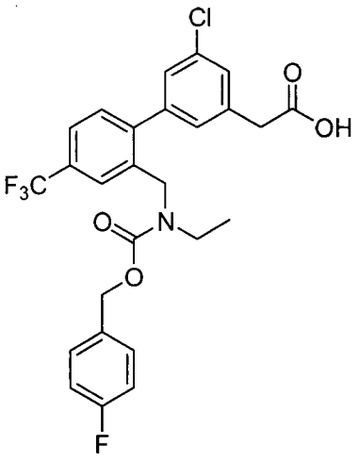
Etapa 2: Etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-fluoro-bencil éster

[01052] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-ácido carbámico 4-fluoro-bencil éster y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: (5-Cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

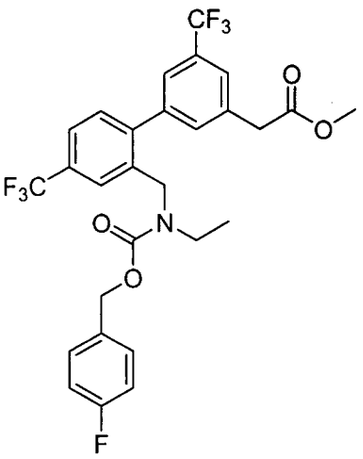
[01053] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-fluoro-bencil éster y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: (5-Cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

[01054] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: (5-cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 524.

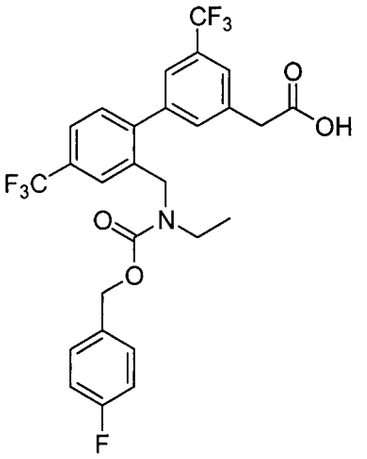
Ejemplo 207: Síntesis de (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-191)



Etapa 1: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster

[01055] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: etil-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-

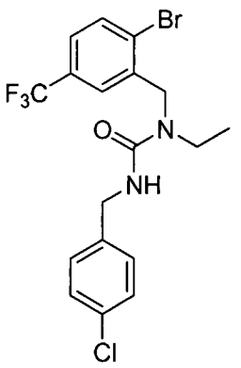
trifluorometil-bencil]-ácido carbámico 4-fluoro-bencil éster y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético

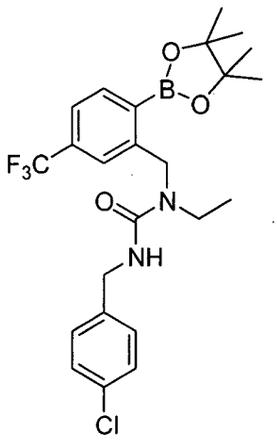
[01056] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: (2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético metil éster. M+H es 558.

Ejemplo 208: Síntesis de {5-Cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-192)



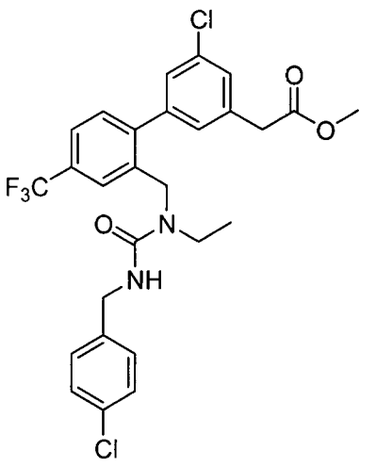
Etapa 1: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-3-(4-cloro-bencil)-1-etil-urea

[01057] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y 4-cloroisocianato de bencilo.



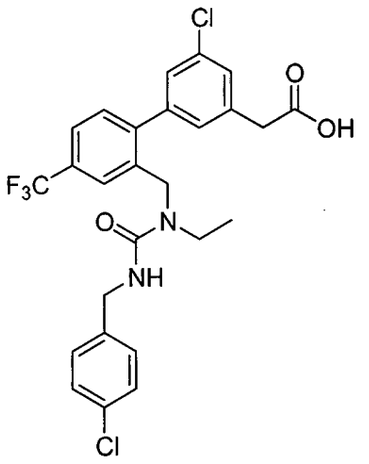
Etapa 2: 3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

[01058] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-3-(4-cloro-bencil)-1-etil-urea y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: {5-Cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

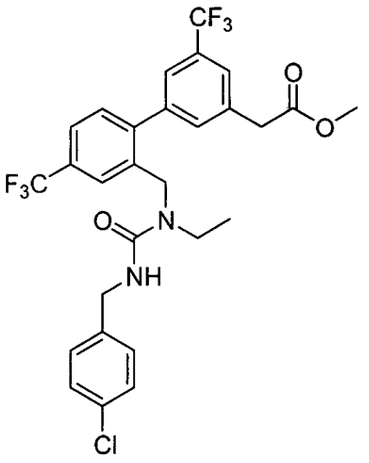
[01059] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-(4-cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: {5-Cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

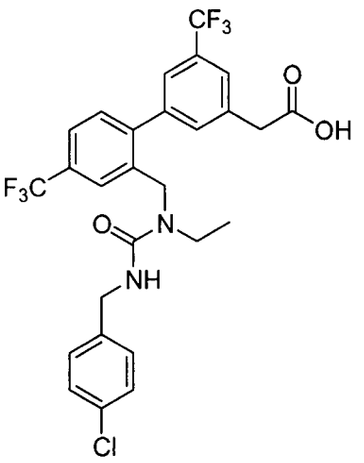
[01060] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {5-cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 539.

Ejemplo 209: Síntesis de {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-193)



Etapa 1: {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

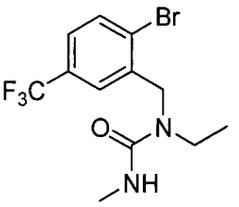
[01061] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-(4-cloro-bencil)-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

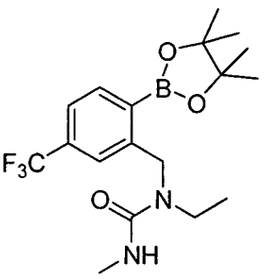
[01062] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 573.

Ejemplo 210: Síntesis de [5-Cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-201)



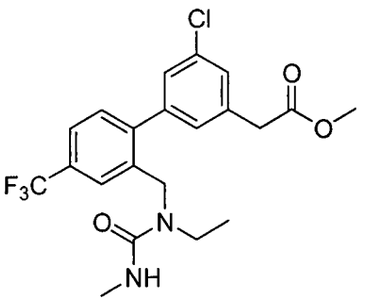
Etapa 1: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea

[01063] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 95, Etapa 1, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y metil isocianato.



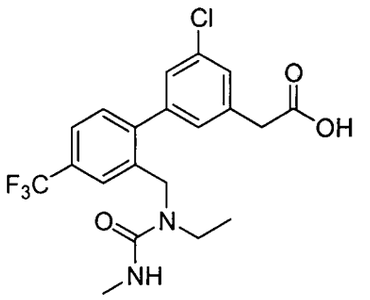
Etapa 2: 1-Etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea

[01064] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 1-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-1-etil-3-metil-urea y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: [5-Cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster

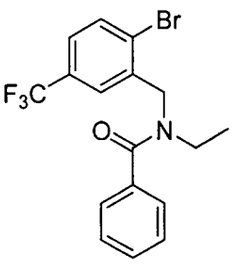
[01065] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 1-etil-3-metil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: [5-Cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético

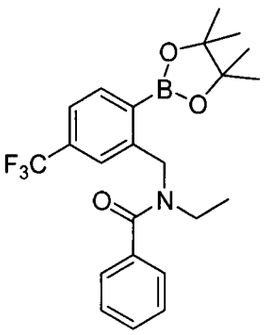
[01066] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: [5-cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético metil éster. M+H es 429.

Ejemplo 211: Síntesis de {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-203)



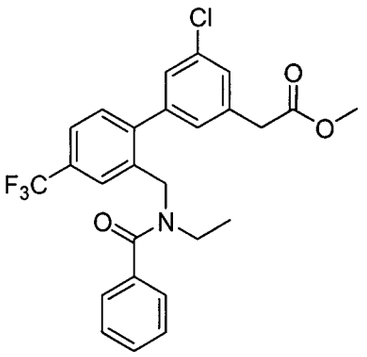
Etapa 1: *N*-(2-Bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-benzamida

[01067] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-etil-amina y cloruro de benzoilo.



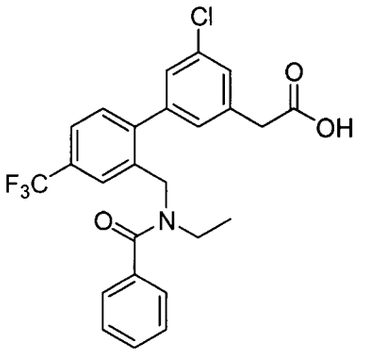
Etapa 2: *N*-Etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida

[01068] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: *N*-(2-bromo-5-trifluorometil-bencil)-*N*-etil-benzamida y bis(pinacolato)diboro.



Etapa 3: {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

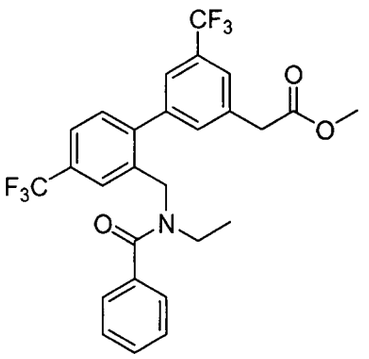
[01069] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida y ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético metil éster.



Etapa 4: {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

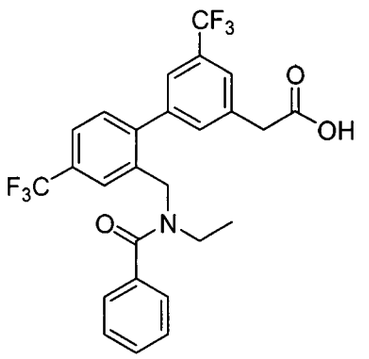
[01070] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 476.

Ejemplo 212: Síntesis de {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-204)



Etapa 1: {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster

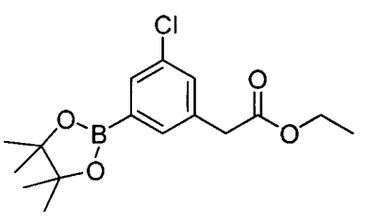
[01071] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: *N*-etil-*N*-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-benzamida y ácido (3-Trifluorometanosulfoniloxi-5-trifluorometil-fenil)-acético metil éster.



Etapa 2: {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético

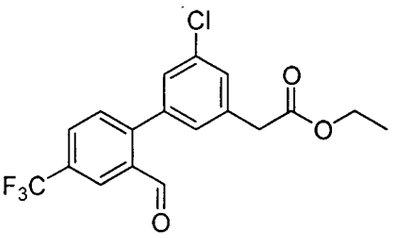
[01072] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: {2'-[(benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético metil éster. M+H es 510.

Ejemplo 213: Síntesis de 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-[21]1)



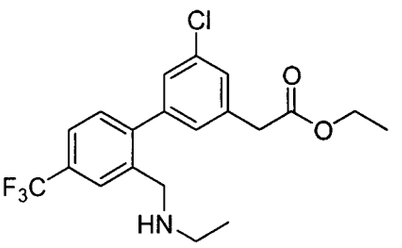
Etapa 1: [3-Cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido acético etil éster

[01073] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético etil éster y bis(pinacolato)diboro.



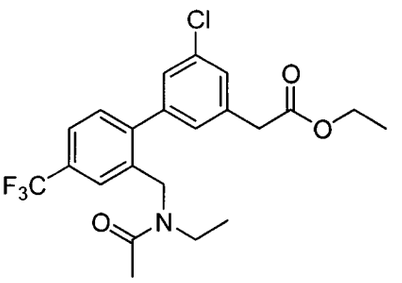
Etapa 2: (5-Cloro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[01074] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: [3-cloro-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ácido acético etil éster y 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído.



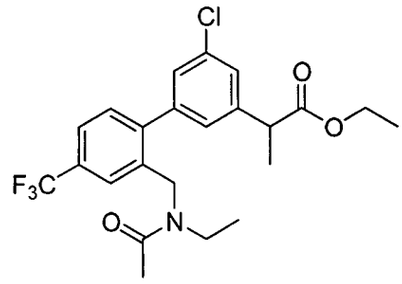
Etapa 3: (5-Cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster

[01075] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-formil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y etilamina (2M en THF).



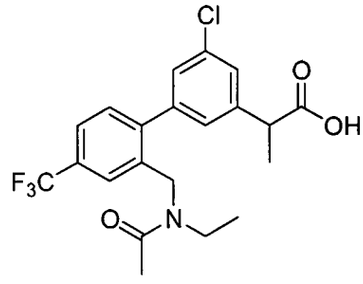
Etapa 4: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[01076] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de acetilo.



Etapa 5: 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster

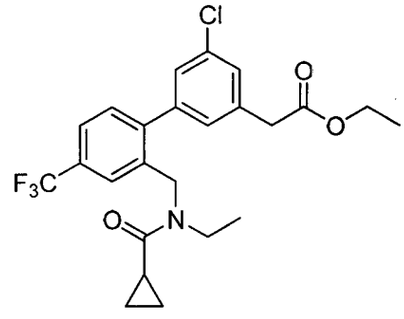
[01077] A una solución de {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster (0.070g, 0.17mmol) en THF a -78°C bajo N_2 se añadió hexametildisilazida de sodio (1M en THF; 0.20mL, 0.20mmol), y la mezcla fue agitada durante 5 minutos. Se añadió Yodometano (0.01mL, 0.20mmol), y la reacción fue sometida a agitación a -78°C por 30 minutos. Una vez que no se detectó material de partida por LCMS, la mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O, y el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 6: 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico

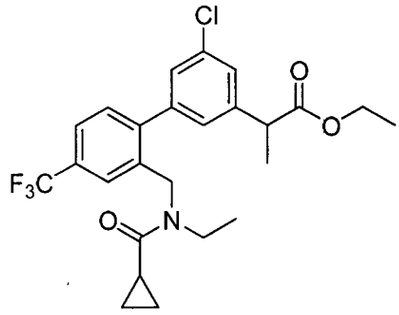
[01078] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster. M+H es 428.

Ejemplo 214: Síntesis de 2-{5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-[21]2)



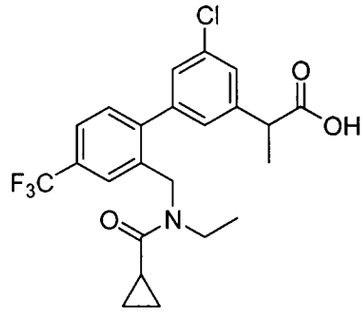
Etapa 1: {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[01079] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (5-cloro-2'-etilaminometil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético etil éster y cloruro de ciclopropanocarbonilo.



Etapa 2: 2-{5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster

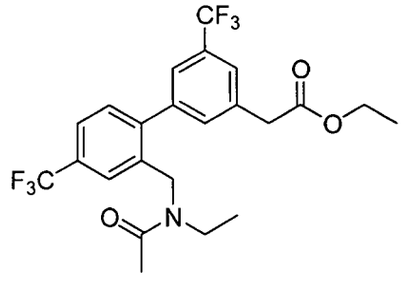
[01080] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 213, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: {5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster y yodometano.



Etapa 3: 2-{5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico

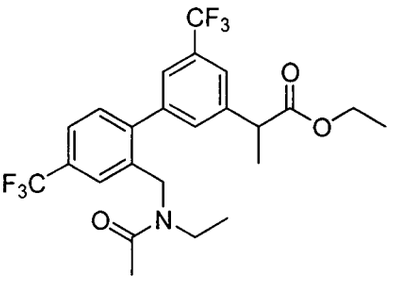
[01081] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: 2-{5-cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster. M+H es 454.

Ejemplo 215: Síntesis de 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-[21]3)



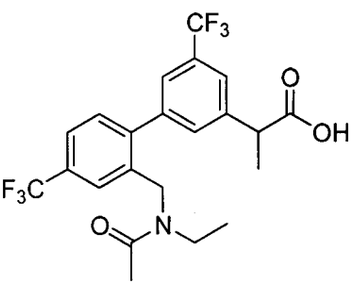
Etapa 1: {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[01082] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 184, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético.



Etapa 2: 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster

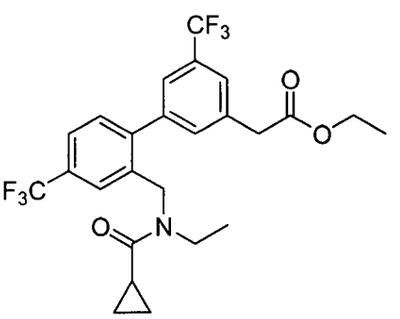
[01083] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 213, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: {2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster y yodometano.



Etapa 3: 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico

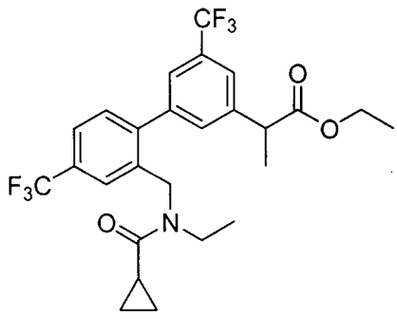
[01084] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: 2-{2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster. M+H es 462.

Ejemplo 216: Síntesis de ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}- propiónico (Compuesto 1-^{21}4)

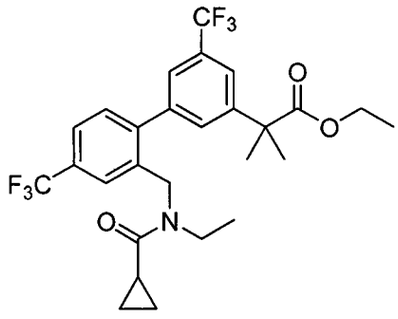


Etapa 1: {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster

[01085] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 184, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético.

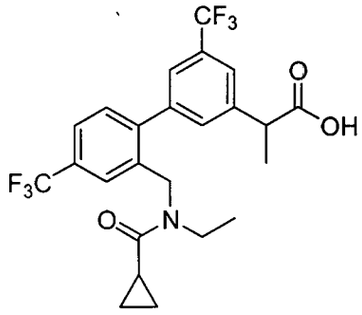


y



Etapa 2: 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster y 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-ácido propiónico etil éster

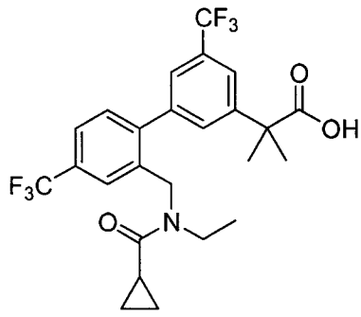
[01086] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 213, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: {2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético etil éster y yodometano; se obtuvieron los productos monoalquilados y dialquilados y fueron separados por cromatográfica sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



Etapa 3: 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico

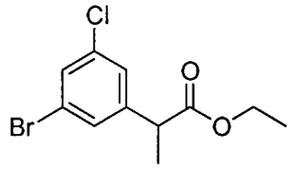
[01087] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico etil éster. M+H es 488.

Ejemplo 217: Síntesis de 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-ácido propiónico (Compuesto 1-236)



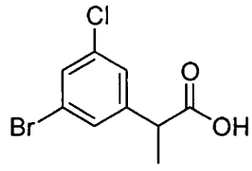
[01088] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 185, Etapa 6, usando el siguiente material de partida: 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-ácido propiónico etil éster. M+H es 502.

Ejemplo 218: Síntesis de 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido propiónico (Compuesto 1-223)



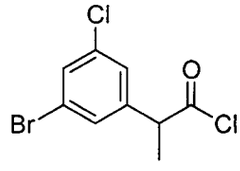
Etapa 1: 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-ácido propiónico etil éster

[01089] A una solución de ácido (3-Bromo-5-cloro-fenil)-acético etil éster (5.0g, 18.0mmol) en DMF (50mL) a 0°C bajo N_2 se añadió hidruro de sodio (60% en aceite mineral; 0.8g, 19.8mmol), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente por más de 15 minutos. Se añadió yodometano (1.3mL, 19.8mmol) y la reacción se monitoreó por LCMS analítica. Una vez que se completó la reacción, la mezcla fue tratada con EtOAc y H_2O, y el material crudo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



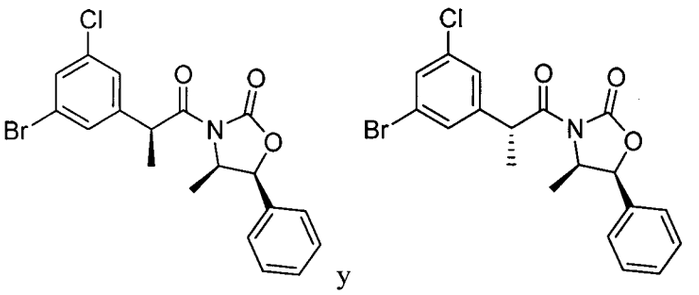
Etapa 2: 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-ácido propiónico

[01090] 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-ácido propiónico etil éster (2.0g, 6.9mmol) en 2:2:1 MeOH:THF:H_2O se trató con LiOH acuoso 1N (3mL) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl acuoso al 10% (10mL) y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas fueron concentradas, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel para dar el compuesto del título.



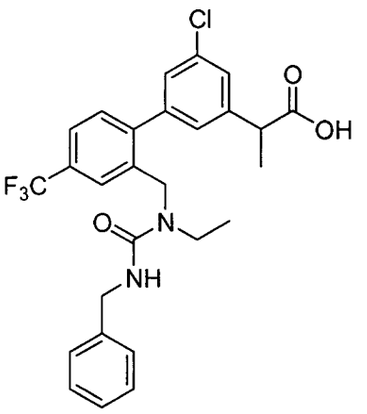
Etapa 3: 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-propionil cloruro

[01091] A una solución de 2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-ácido propiónico (0.87g, 3.3mmol) en CH_2Cl_2 (10mL) se añadió cloruro de oxalilo (0.63mL, 6.6mmol) y DMF (2 gotas), y la reacción fue agitada durante 15 minutos y luego se concentró para dar el compuesto del título.



Etapa 4: (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona y (4R,5S)-3-[(R)-2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona

[01092] A una solución de (4R,5S)-(-)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona (0.645g, 3.6mmol) en THF (10mL) a -78°C se añadió n-butil litio (2.5M en THF; 1.5mL, 3.0mmol), y la mezcla fue agitada durante 1 hora a -78°C. Se añadió cloruro de 2-(3-Bromo-5-cloro-fenil)-propionilo (3.3mmol) en THF y la reacción fue calentada a temperatura ambiente. Un tratamiento acuoso dio los compuestos del título, los cuales fueron separados por cromatografía sobre sílica gel.

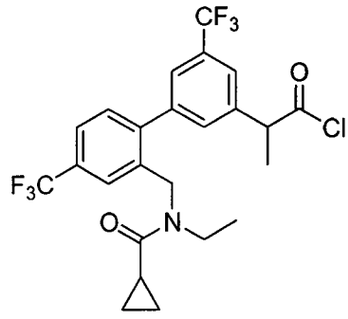


Etapa 5: 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido propiónico

[01093] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 3-bencil-1-etil-1-[2-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-5-trifluorometil-bencil]-urea y (4R,5S)-3-[(S)-2-(3-bromo-5-cloro-fenil)-propionil]-4-metil-5-fenil-oxazolidin-2-ona; bajo las condiciones de acoplamiento, la oxazolidinona se hidrolizó al ácido y el estereocentro fue racemizado. M+H es 519.

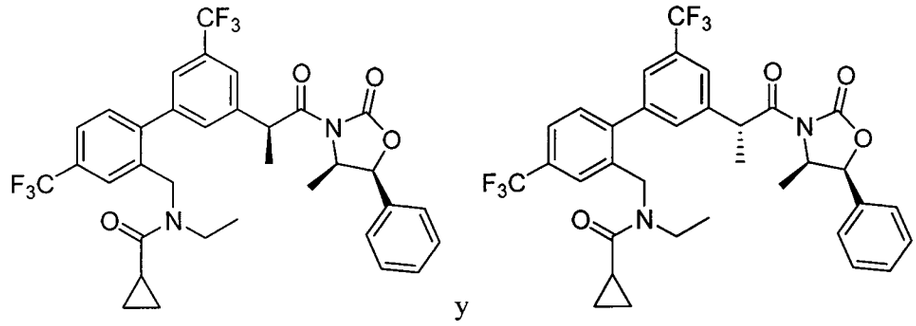
Ejemplo 219: Síntesis de Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-15) y Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-

oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-16)



Etapa 1: 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionil cloruro

[01094] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 218, Etapa 3, usando los siguientes materiales de partida: 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico y cloruro de oxalilo.

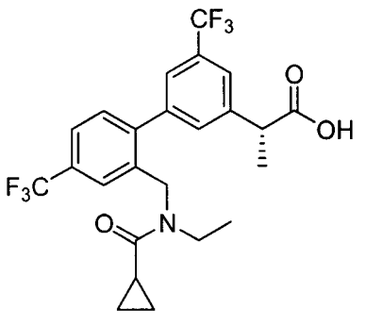


y

Etapa 2: Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida y Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida

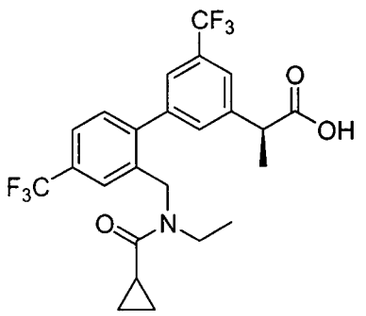
[01095] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 218, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-{2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-propionil cloruro y (4R,5S)-4-metil-5-fenil-2-oxazolidinona; los compuestos del título fueron separados por cromatografía sobre sílica gel. M+H es 647.

Ejemplo 220: Síntesis de (R)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-237)



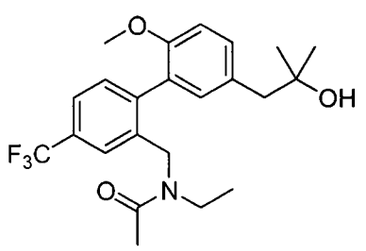
[01096] A una solución de ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (0.036g, 0.06mmol) en THF (1mL) y H2O (1mL) se añadió hidróxido de litio (0.005g, 0.11mmol) y peróxido de hidrógeno (29%; 0.01mL, 0.11mmol), y la reacción fue sometida a agitación a temperatura ambiente durante la noche. La muestra fue acidificada a pH 5 con HCl acuoso al 10% y se extrajo con EtOAc. El material crudo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 488.

Ejemplo 221: Síntesis de (S)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-238)



[01097] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 220, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida. M+H es 488.

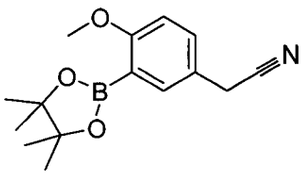
Ejemplo 222: Síntesis de *N*-Etil-*N*-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2)



[01098] A ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético etil éster (0.143g, 0.33mmol) en THF (1.5mL) a 0°C se añadió yoduro de metilmagnesio (3M en dietil

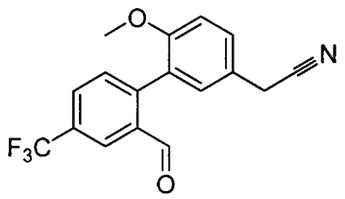
éter; 0.65mL, 1.96mmol), y la reacción fue agitada durante 1 hora. La mezcla fue diluida con CH_2Cl_2 y NH4Cl acuoso saturado, y la mezcla acuosa fue extraída con CH_2Cl_2. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos). El material aislado fue repurificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. M+H es 424.

Ejemplo 223: Síntesis de Etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-ácido carbámico bencil éster (Compuesto 2-5)



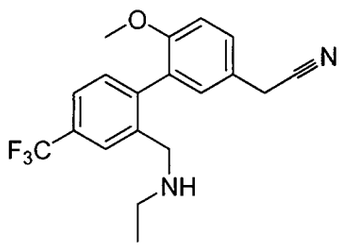
Etapa 1: [4-Metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo

[01099] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 33, Etapa 2, usando los siguientes materiales de partida: 3-bromo-4-metoxifenilacetonitrilo y bis(pinacolato)diboro.



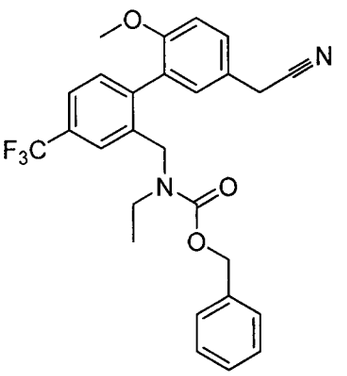
Etapa 2: (2'-Formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo

[01100] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 4, usando los siguientes materiales de partida: 2-bromo-5-(trifluorometil)benzaldehído y [4-metoxi-3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acetonitrilo.



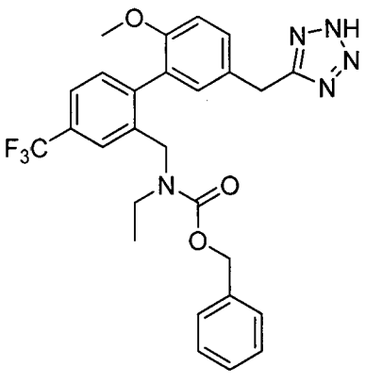
Etapa 3: (2'-Etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo

[01101] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 5, usando los siguientes materiales de partida: (2'-formil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y etilamina (2M en MeOH).



Etapa 4: (5'-Cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster

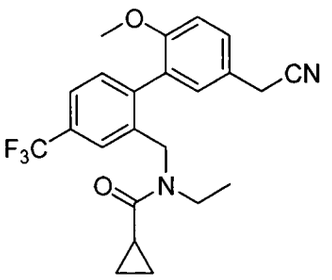
[01102] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloroformiato de bencilo.



Etapa 5: Etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-ácido carbámico bencil éster

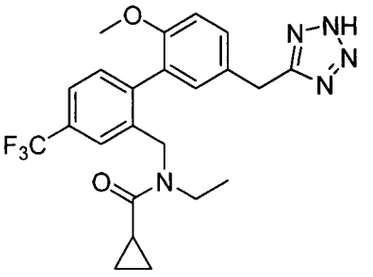
[01103] (5'-Cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (0.209g, 0.43mmol), azidotrimetilsilano (0.07mL, 0.52mmol), y óxido de dibutilestaño (0.015g, 0.04mmol) se combinaron en tolueno (2.1mL) y se agitó a 110°C durante la noche. La LCMS analítica indicó que la reacción no estaba ocurriendo, así que se añadió una cierta cantidad de azidotrimetilsilano (0.04mL, 0.26mmol), y óxido de dibutilestaño (catalítico) y la reacción fue sometida a agitación a 100°C durante la noche. La mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y se sometió a concentración, y el residuo fue purificado por cromatografía sobre sílica gel (0-100% EtOAc en hexanos) para dar el compuesto del título. M+H es 526.

Ejemplo 224: Síntesis de Ciclopropano ácido carboxílico (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-3)



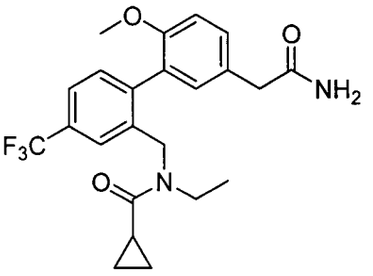
[01104] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloruro de ciclopropanocarbonilo. M+H es 417.

Ejemplo 225: Síntesis de Ciclopropano ácido carboxílico etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida (Compuesto 2-7)



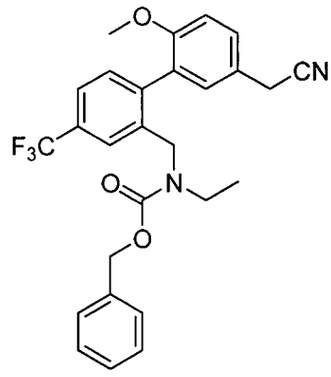
[01105] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 223, Etapa 5, usando el siguiente material de partida: ciclopropano ácido carboxílico (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida. M+H es 460.

Ejemplo 226: Síntesis de Ciclopropano ácido carboxílico (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-8)



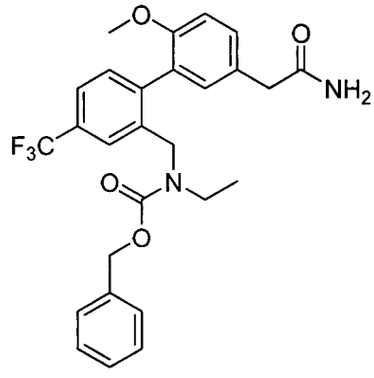
[01106] A una solución de ciclopropano ácido carboxílico (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (0.064g, 0.15mmol) y carbonato de potasio (0.064g, 0.46mmol) en DMSO (1mL) a 0°C se añadió peróxido de hidrógeno (30%; 0.44mL), y la reacción fue calentada a temperatura ambiente y se agitó por 3 horas. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y $Na_2S_2O_4$ acuoso y la mezcla acuosa fue extraída con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y concentraron para dar el compuesto del título. M+H es 435.

Ejemplo 227: Síntesis de (5'-Cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-4)



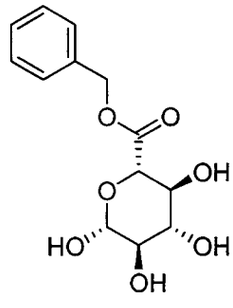
[01107] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1, Etapa 6, usando los siguientes materiales de partida: (2'-etilaminometil-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acetonitrilo y cloroformiato de bencilo. M+H es 483.

Ejemplo 228: Síntesis de (5'-Carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-6)



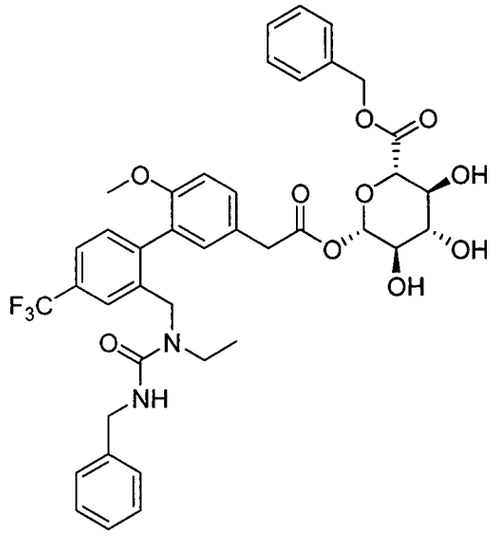
[01108] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 226, Etapa 1, usando el siguiente material de partida: (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster. M+H es 501.

Ejemplo 229: Síntesis de (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico (Compuesto 2-17)



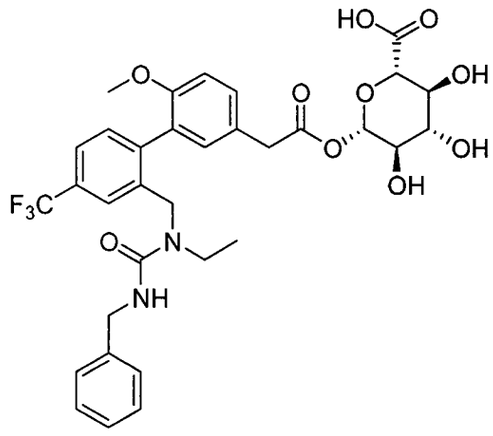
Etapa 1: (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-Tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico bencil éster

[01109] Preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2007, p7596, usando el siguiente material de partida: Ácido D-glucurónico.



Etapa 2: (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico bencil éster

[01110] ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (0.110g, 0.2mmol), (2S,3S,4S,5R,6R)-3,4,5,6-tetrahidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico bencil éster (0.060g, 0.2mmol), HATU (0.026g, 0.2mmol), y N-metilmorfolin-N-óxido (0.05mL, 0.4mmol) se combinaron en MeCN (2mL) y se agitó por 2 días a temperatura ambiente. La mezcla fue concentrada, y el residuo fue purificado por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.



Etapa 3: (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico

[01111] (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico bencil éster (0.2mmol) en

EtOAc se trató con paladio al 10% sobre carbono (catalítico) y se hidrogenó bajo un balón de H_2. La solución se filtró a través de un lecho de Celite, y el filtrado fue concentrado y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título.

Ejemplo 230: Ensayos CRTH2

Ejemplo 230a: Ensayo de enlace DP_2/CRTH2

[01112] La capacidad de un compuesto para enlazarse al receptor DP_2 humano se establece a través de un enlace con radioligando utilizando [^{3}H]PGD_2. Las células HEK293 que expresan de forma estable el DP_2 humano recombinante se suspenden en 10 mM Hepes, 7.4 que contenían 1 mM DTT, lisadas y centrifugadas a 75,000 xg para pelletizar las membranas. Las membranas son resuspendidas en Hepes 10 mM, 7.4 que contienen 1 mM DTT y 10% de glicerol para hasta aproximadamente 5 mg de proteína/ml. Las membranas (2-10 µg de proteína/pozo) se incuban en placas de 96 pozos con [^{3}H]PGD_2 1 nM y el compuesto de prueba en Regulador de Ensayo (Hepes 50 mM, 10 mM $MnCl_2$, 1 mM EDTA, más o menos 0.2% de albúmina de suero humana, pH 7.4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones son terminadas por filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/C. Las placas de filtro fueron presumergidas en polietilenimina al 0.33% durante 30 minutos a temperatura ambiente luego lavadas en Regulador de Lavado (Hepes 50 mM Hepes, 0.5 M NaCl pH 7.4) antes de la recolección. Después de la recolección, las placas de filtro fueron lavadas tres veces con un ml de Regulador de Lavado frío y luego secadas. Se añadió entonces un centelleante a las placas y la radioactividad retenida sobre los filtros se determina sobre un Packard TopCount (Perkin Elmer). Se determina el enlace específico como el enlace radioactivo total menos el enlace no específico en la presencia de PGD_2 10 µM. Se determinaron los IC_{50}s utilizando el análisis de prisma GraphPad de curvas de titulación de fármacos. Los compuestos en la Tabla 1 y la Tabla 2 fueron probados tenían un IC_{50} de menos de 30 micromolar en esta prueba, a menos que se especifique otra cosa.

Ejemplo 230b: Ensayo de Enlace GTPγS

[01113] La capacidad de un compuesto para inhibir el enlazamiento de GTP a DP_2 se establece a través de un ensayo de membrana GTP□S. Las células CHO que expresan de forma estable el receptor CRTH2 humano recombinantes se resuspenden en Hepes 10 mM, 7.4 que contenían 1 mM DTT, se lisaron y centrifugaron a 75,000 xg para pelletizar las membranas. Las membranas son resuspendidas en Hepes 10 mM, 7.4 que contenían 1 mM DTT y 10% de glicerol. Las membranas (~12.5 µg por pozo) se incuban en placas de 96 pozos con [^{35}S]-GTP□S 0.05 nM, PGD_2 80 nM, GDP 5 µM, y compuesto de prueba en el Regulador de Prueba (Hepes 50 mM, pH 7.4, NaCl 100 mM, $MgCl_2$ 5 mM y albumina de suero humana 0.2%) durante 60 minutos a 30°C. Las reacciones se terminan mediante filtración rápida a través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/B. Las placas de filtración son lavadas 3 veces con 1 ml de Regulador de Prueba frío y se secan. Se añade entonces un centellador a las placas y la radioactividad retenida los filtros es

determinada sobre un Packard TopCount (Perkin Elmer). El enlazamiento específico se determina como el enlazamiento radioactivo total menos el enlazamiento no específico en ausencia de ligando (PGD_2 80 nM). Los IC_{50}s fueron determinados utilizando el análisis de prisma Graphpad de las curvas de trituración de fármacos.

Ejemplo 230c: Ensayo de Cambio de Muestra de Eosinófilos de Sangre Entera

[01114] Se extrae sangre de voluntarios humanos en tubos vacutainer de EDTA y se usa en plazo de una hora después de la extracción. Se mezcla una alícuota de 98 µl de sangre con 2 µl del compuesto de prueba (en DMSO al 50%) en tubos de polipropileno de 1.2 ml. La sangre es sometida a vórtice e incubada a 37°C durante 15 minutes. Se añaden 5 µl de PGD_2 de 1 µM en PBS a la concentración final de 50 nM y los tubos se sometieron brevemente a vórtice. Las reacciones se incuban durante exactamente 5 minutos a 37°C y luego se terminan colocando los tubos sobre hielo y añadiendo inmediatamente 250 µl de Citofix diluido 1:4 sobre hielo (BD Biosciences). Las reacciones son transferidas a un tubo de fondo Redondo de poliestireno de 12 x 75 mM y las células de glóbulos rojos fueron lisadas mediante la adición de solución lisadora de 3 ml cloruro de amonio (NH_4Cl 150 mM, $KHCO_3$ 10 mM, 0.1 mM sal de disodio de EDTA) y la incubación a temperatura ambiente durante 15 minutes. Las células son pelletizadas por rotación a 1300 rpm por 5 minutes a 4°C y lavadas una vez con 3 ml de PBS enfriado al hielo. Las células son resuspendidas en 0.2 ml de Citofix diluido en 1:4 con hielo (BD Biosciences) y se analizó sobre un FACSCalibur (BD Biosciences) antes de 2 horas. Los Eosinófilos fueron expulsados sobre la base de la radiofluorescencia en el canal FL2 y el cambio de forma sobre los 500 eosinófilos fue probado mediante dispersión hacia adelante y análisis de dispersión lateral. El cambio específico en la forma inducido por el PGD_2 fue calculado como la diferencia entre el porcentaje de eosinófilos de dispersión alta hacia adelante en la presencia y ausencia de PGD_2. Los IC_{50}s fueron determinados utilizando Graphpad Prism® , análisis de las curvas de titulación de fármacos.

Ejemplo 230d: ensayo de enlazamiento DP_1

[01115] La capacidad de un compuesto para enlazarse en el receptor DP_1 humano fue evaluada a través de una prueba a membrana por radioligandos utilizando el ligando sintético selectivo DP_1 [^{3}H]BWA868C. Las plaquetas humanas empacadas (Biological Specialty Corporation), fueron resuspendidas en 6 volúmenes de Hepes regulador de HBSS (Hepes 10 mM, 1 mM DTT en Solución Balanceada de Sal de Hanks (HBSS)), lisada y se centrifugó at 75,000 xg para pelletizar las membranas. Las membranas fueron resuspendidas en regulador Hepes/HBSS hasta aproximadamente 12 mg de proteína/ml. Las membranas (20 µg proteína/pozo) se incuban en 96 placas con [^{3}H]BWA868C 2 nM y el compuesto de prueba en el Regulador de Prueba (Hepes 50 mM, $MnCl_2$ 10 mM, 1 EDTA mM, más o menos 0.2% de albúmina de suero humano, pH 7.4) durante 60 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se determinan por filtración rápida a

través de placas de filtro de fibra de vidrio Whatman GF/C. Las placas de vidrio fueron preenjuagadas en 0.33% de poletilenimina durante 30 minutos a temperatura ambiente y luego lavadas con Regulador de Lavado (50 mM Hepes, 0.5 M NaCl pH 7.4) antes de la recolección. Después de la recolección, las placas de filtro fueron lavadas 3 veces con 1 ml Regulador de Lavado y luego se secan. Se añade entonces escintilante a las placas y la radioactividad retenida en los filtros se determina mediante un Packard TopCount (Perkin Elmer). El enlazamiento específico es determinado como el enlazamiento radioactivo y total menos el enlazamiento no específico en presencia de 10 μM BW A868C. Los IC_{50}s se determinaron utilizando el análisis de primas GraphPad de las curvas de titulación.

Ejemplo 231: Ensayos *in vivo*

Modelo de Rinitis Alérgica en Ratones

[01116] La capacidad de los compuestos para inhibir el estornudo y la irritación nasal inducida por alergenos se establece utilizando un modelo de ratones de rinitis alérgica. Los métodos fueron adaptados a partir de los detallados en Nakaya, M., *et al.*. 2006. Noninvasive system por evaluating allergen-induced nasal hypersensitivity in murine allergic rinitis. *Laboratory Investigation*, 86:917-926. Ratones hembra BALB/c (20-25g) son inmunizados mediante una inyección intraperitoneal (i.p.) de 2 μg ovoalbúmina (OVA) complejada con aluminio en un volumen de 0.2 ml en los días 0 y 14. Siete días después (día 21) los ratones son tratados de forma intranasal con 20 μl de solución de 10mg/ml de OVA. El período de tratamiento es diario desde los días 21 a 25. Los ratones (5-7/grupo) son asignados aleatoriamente para recibir bien un compuesto o el vehículo y son tratados por alimentación oral 1-2 horas antes de cada administración de OVA. El número de estornudos y frotaciones nasales es contado mediante un observador a ciegas independiente durante un período de 8 minutos inmediatamente después de la administración del OVA en los días 21, 23 y 25. Se presenta un incremento significativo en el estornudo y frotamiento nasal inducido por el alergeno durante el período de administración de tratamiento 5 días. La inhibición de este efecto por compuestos seleccionados se determina estadísticamente utilizando Graphpad prism.

Ejemplo 232: Influjo de leucocitos en sangre periférica inducido por IV-DKPGD2 de cobaya

[01117] La capacidad de los compuestos para inhibir la migración de leucocitos in vivo fue establecida utilizando inyección intravenosa de 13,14-dihidro-15-ceto-prostaglandina D2 (DK-PGD2). Los métodos fueron adaptados de los detallados en Shichijo *et al.*, 2003, Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells activation *in vivo* increases blood leukocyte counts and its blockade abrogates 13, 14-dihydro-15-keto-prostaglandin D2-induced eosinophilia in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 307:518-525. Se inmunizaron cobayas macho Hartley con ovoalbúmina (OVA) en el día 0 por inyección intraperitoneal (IP) de 1 ml de una solución de 100 μg/ml en Imject

Alum. Se utilizaron entonces en el procedimiento DK-PGD2 entre los días 14 y 21. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir bien sea al vehículo (0.5% de metil celulosa, 4 ml/kg, oral (PO)) o una de tres a cuatro dosis de compuesto de prueba. Dos o dieciocho horas después de la dosificación, los animales fueron anestesiados con cetamina y tratados con DK-PGD2 (1 mg/kg, IV). Treinta minutos después de la administración IV, se recolectó sangre a través de la vena marginal del oído en tubos de EDTA para análisis de células. 10 µl de sangre fueron lisados en 190 µl de agua seguidos por una dilución adicional de 20 veces en PBS. Se mezcló una fracción de 10 µl con partes iguales de trypan blue y se cargaron en un hemocitómetro. Las células fueron visualizadas a una magnificación de 40X utilizando un microscopio LabPro de luz y los totales fueron contados y registrados. Las células expresan como células totales x 10^8 por ml de sangre. La Inhibición de este efecto por compuestos seleccionados se determina estadísticamente utilizando Graphpad prism.

[01118] Los compuestos que fueron probados en la Tabla 1 y en la Tabla 2 tenían IC_{50} por debajo de 30 µM en la prueba de enlace CRTH2, a menos que se establezca otra cosa.

Tabla 4. Datos Biológicos Representativos

Compuesto #	hDP2 µM	hDP1 µM	hDP2 GTPγS µM (+ HSA)
Compuesto 1-1	A	C	A
Compuesto 1-2	A	C	A
Compuesto 1-3	A	C	A
Compuesto 1-4	A	C	A
Compuesto 1-5	A	C	B
Compuesto 1-6	A	C	A
Compuesto 1-7	B	C	B
Compuesto 1-8	C	C	C
Compuesto 1-9	B	C	B
Compuesto 1-10	A	C	A
Compuesto 1-11	A	C	A
Compuesto 1-12	A	C	A
Compuesto 1-13	B	A	B
Compuesto 1-14	A	C	A
Compuesto 1-15	C	C	-
Compuesto 1-16	C	C	-
Compuesto 1-17	A	C	A
Compuesto 1-18	B	C	B
Compuesto 1-19	A	C	A
Compuesto 1-20	A	C	A
Compuesto 1-21	A	C	A
Compuesto 1-22	C	C	-
Compuesto 1-23	A	C	A
Compuesto 1-24	A	C	A
Compuesto 1-25	A	C	A
Compuesto 1-26	A	C	A
Compuesto 1-27	A	C	A
Compuesto 1-28	A	C	A

Compuesto #	hDP2 µM	hDP1 µM	hDP2 GTPγS µM (+ HSA)
Compuesto 1-29	A	C	A
Compuesto 1-30	A	C	A
Compuesto 1-31	A	C	A
Compuesto 1-32	A	C	A
Compuesto 1-33	A	C	A
Compuesto 1-34	A	C	A
Compuesto 1-35	A	B	A
Compuesto 1-36	A	C	A
Compuesto 1-37	C	C	-
Compuesto 1-38	A	C	A
Compuesto 1-39	A	C	A
Compuesto 1-40	A	C	A
Compuesto 1-41	A	C	A
Compuesto 1-42	A	C	A
Compuesto 1-43	A	C	A
Compuesto 1-44	A	C	A
Compuesto 1-45	A	C	A
Compuesto 1-46	A	C	A
Compuesto 1-47	A	C	A
Compuesto 1-48	A	C	A
Compuesto 1-49	C	C	-
Compuesto 1-80	A	-	-
Compuesto 1-91	C	C	-
Compuesto 1-92	A	C	A
Compuesto 1-93	A	C	A
Compuesto 1-94	A	C	A
Compuesto 1-96	A	C	A
Compuesto 1-97	A	C	A
Compuesto 1-98	A	C	A
Compuesto 1-99	A	C	B
Compuesto 1-100	A	C	C
Compuesto 1-101	C	C	-
Compuesto 1-104	C	C	-
Compuesto 1-107	A	C	A
Compuesto 1-108	A	C	A
Compuesto 1-109	A	C	A
Compuesto 1-110	A	C	A
Compuesto 1-111	A	C	A
Compuesto 1-112	A	C	A
Compuesto 1-113	A	C	A
Compuesto 1-114	A	C	A
Compuesto 1-115	D	C	-
Compuesto 1-116	B	C	-
Compuesto 1-117	A	C	A
Compuesto 1-118	A	C	A
Compuesto 1-119	A	C	A
Compuesto 1-120	A	C	A
Compuesto 1-121	A	C	A
Compuesto 1-122	A	B	C
Compuesto 1-123	A	B	B

Compuesto #	hDP2 µM	hDP1 µM	hDP2 GTPγS µM (+ HSA)
Compuesto 1-124	B	B	-
Compuesto 1-125	A	B	B
Compuesto 1-126	A	B	A
Compuesto 1-127	A	B	A
Compuesto 1-128	A	B	A
Compuesto 1-129	A	C	A
Compuesto 1-130	A	C	A
Compuesto 1-131	A	C	A
Compuesto 1-132	C	C	-
Compuesto 1-135	A	C	-
Compuesto 1-136	A	C	A
Compuesto 1-137	A	C	-
Compuesto 1-138	A	C	-
Compuesto 1-139	A	C	-
Compuesto 1-140	A	C	-
Compuesto 1-143	A	B	-
Compuesto 1-144	A	B	-
Compuesto 1-145	A	C	-
Compuesto 1-146	A	C	-
Compuesto 1-147	A	C	-
Compuesto 1-148	A	C	-
Compuesto 1-149	A	C	-
Compuesto 1-150	B	C	-
Compuesto 1-151	C	C	-
Compuesto 1-152	A	C	-
Compuesto 1-153	A	C	-
Compuesto 1-154	A	C	-
Compuesto 1-155	A	C	-
Compuesto 1-156	A	C	-
Compuesto 1-157	A	C	-
Compuesto 1-158	A	C	-
Compuesto 1-159	A	C	-
Compuesto 1-163	A	C	-
Compuesto 1-164	A	C	-
Compuesto 1-165	A	C-	
Compuesto 1-168	A	B	-
Compuesto 1-169	A	C	-
Compuesto 1-170	A	C	-
Compuesto 1-171	A	C	-
Compuesto 1-172	A	C	-
Compuesto 1-173	A	C	-
Compuesto 1-174	A	B	-
Compuesto 1-175	A	B	-
Compuesto 1-176	A	C	-
Compuesto 1-177	A	C	-
Compuesto 1-178	A	C	-
Compuesto 1-179	A	C	-
Compuesto 1-180	A	C	-
Compuesto 1-181	A	C	-
Compuesto 1-182	A	C	-

Compuesto #	hDP2 µM	hDP1 µM	hDP2 GTPγS µM (+ HSA)
Compuesto 1-183	A	C	-
Compuesto 1-184	A	C	-
Compuesto 1-185	A	C	-
Compuesto 1-186	A	C	A
Compuesto 1-187	A	C	-
Compuesto 1-188	A	-	-
Compuesto 1-189	A	-	-
Compuesto 1-190	A	-	-
Compuesto 1-191	A	-	-
Compuesto 1-192	A	-	-
Compuesto 1-193	A	-	-
Compuesto 1-194	A	-	-
Compuesto 1-195	A	-	-
Compuesto 1-196	A	-	-
Compuesto 1-197	A	-	-
Compuesto 1-198	A	-	-
Compuesto 1-199	A	-	-
Compuesto 1-200	A	-	-
Compuesto 1-201	A	-	-
Compuesto 1-202	A	-	-
Compuesto 1-203	A	-	-
Compuesto 1-204	A	-	-
Compuesto 1-206	A	-	-
Compuesto 1-207	A	-	-
Compuesto 1-208	A	-	-
Compuesto 1-209	A	-	-
Compuesto 1-210	A	-	-
Compuesto 1-211	A	-	-
Compuesto 1-212	A	-	-
Compuesto 1-213	A	-	-
Compuesto 1-214	A	-	-
Compuesto 1-215	A	-	-
Compuesto 1-216	A	-	-
Compuesto 1-217	A	-	-
Compuesto 1-218	A	-	-
Compuesto 1-219	A	-	-
Compuesto 1-220	A	-	A
Compuesto 1-221	A	-	-
Compuesto 1-222	A	-	A
Compuesto 1-223	A	-	-
Compuesto 1-224	A	-	A
Compuesto 1-225	C	-	-
Compuesto 1-226	A	-	-
Compuesto 1-227	A	C	A
Compuesto 1-228	A	-	A
Compuesto 1-229	A	-	-
Compuesto 1-230	A	-	-
Compuesto 1-231	A	-	-
Compuesto 1-232	A	-	-
Compuesto 1-233	A	-	A

Compuesto #	hDP2 µM	hDP1 µM	hDP2 GTPγS µM (+ HSA)
Compuesto 1-234	A	-	A
Compuesto 1-236	B	-	-
Compuesto 1-237	A	-	A
Compuesto 1-238	A	-	-
Compuesto 1-239	A	-	-
Compuesto 1-240	A	-	-
Compuesto 1-241	A	-	-
Compuesto 1-242	A	-	-
Compuesto 1-243	A	-	-
Compuesto 1-244	A	-	-
Compuesto 1-245	C	-	-
Compuesto 1-246	A	-	A
Compuesto 1-247	A	-	-
Compuesto 1-249	A	-	-
Compuesto 1-250	A	-	-
Compuesto 1-252	A	-	-
Compuesto 1-253	A	-	-
Compuesto 1-254	A	-	-
Compuesto 1-255	A	-	-
Compuesto 1-256	A	-	-
Compuesto 1-257	A	-	-
Compuesto 2-2	C	C	-
Compuesto 2-3	D	C	-
Compuesto 2-4	D	C	-
Compuesto 2-5	A	A	-
Compuesto 2-6	C	C	-
Compuesto 2-7	C	C	-
Compuesto 2-8	C	C	-
Compuesto 2-10	D	-	-
Compuesto 2-11	A	-	-
Compuesto 2-12	D	-	-
Compuesto 2-13	C	-	-
Compuesto 2-14	C	-	-
Compuesto 2-15	C	-	-
Compuesto 2-16	C	-	-
Compuesto 2-17	B	-	-
Ramatroban	B	C	B

A = mayor de 0.3 µM
B = mayor de 0.3 µM y menor de 1 µM
C= mayor de 1 µM y menor de 30 µM
D = mayor de 30 µM

Ejemplo 233: Ensayos Clínicos en Humanos

Estudio 1: Ensayo Clínico que Evalúa el Efecto de un Compuesto de la Fórmula (I) Sobre el Cambio de Forma en Eosinófilos de Sangre Inducido por PGD2 ex vivo

[01119] En este estudio de dosificación ascendente sencilla, controlada por placebo, aleatoria, doblemente ciega, del Compuesto de la Fórmula (I) en voluntarios saludables la inhibición de cambio de forma en eosinófilos de sangre inducida por PGD2 ex vivo se determina para mostrar las pruebas del mecanismo bioquímico del antagonismo del receptor de DP2. Ocho sujetos (6 activos, 2 placebos) por nivel de dosis son utilizados en la prueba. Se extrae la predosis de sangre y se trata con PGD2 determinar el cambio de forma de la línea base como se describe más arriba en el Ejemplo 230. En tiempos variables después de la dosificación la sangre es extraída para análisis farmacosinéticos de concentración del fármaco en la sangre, y también para tratar con PGD2 y determinar el cambio en forma de los eosinófilos. El grado de bloqueo del receptor se determina a partir de la relación entre la concentración en sangre del fármaco y el porcentaje de inhibición del cambio de forma de los eosinófilos.

Estudio 2: Ensayo Clínico que Evalúa el Efecto del Compuesto de la Fórmula (I) Sobre Síntomas Nasales Inducidos por Alergeno y Biomarcadores Inflamatorios y Alérgicos

[01120] En este estudio doble ciego, aleatorio, controlado con placebo del Compuesto de Fórmula (I) en individuos con rinitis alérgica la inhibición de los síntomas nasales y los biomarcadores alérgicos se determina siguiendo un tratamiento nasal con un alergeno apropiado. Quince sujetos (10 activos, 5 con placebo) fueron utilizados en la prueba. Los sujetos son dosificados durante 7 días bien con placebo o con una cantidad del compuesto de la fórmula (I) que resulta en un bloqueo completo del receptor de DP2 en un estudio farmacodinámico de cambio de forma de eosinófilos en sangre inducido ex vivo por PGD2 tal como se describió más arriba. En el día 7 los sujetos sufrieron un tratamiento con alergeno nasal (2 horas post-dosis) y una respuesta alérgica temprana (0.25-1.0 hora) y una respuesta alérgica tardía (4-24 horas) las cuales son evaluadas con un incremento desde la línea base para el sujeto tratado vs placebo. Además los cambios en los diferenciales de las células inflamatorias, citoquinas TH2 y otros marcadores inflamatorios son determinados con incrementos desde la línea base para los sujetos tratados vs placebo.

Ensayo de compuesto de Fórmula (I)

[01121] Las concentraciones en plasma del compuesto de la Fórmula (I) se determinan por cromatografía de gases, dando un límite de detección de 1 $ng \cdot ml^{-1}$ (Ritter W. Determination of BAY u 3405, a novel thromboxane antagonist, in plasma and urine by HPLC and GC. In: Reid E, Wilson ID, eds. Bioanalytical Approaches por Drugs, Including Anti-asthmatics and Metabolites. Methodological Surveys in Biochemistry and Analysis, 1992; 22: 211–216).

Ejemplo 234a: Composición Parentérica

[01122] Para preparar una composición farmacéutica parentética adecuada para la administración por inyección, se disuelven 100 mg de una sal soluble en agua de un compuesto de

Fórmula (I) en DMSO y luego se mezcla con 10 mL de solución salina estéril al 0.9%. La mezcla se incorpora en una forma de unidad de dosificación adecuada para administración por inyección.

Ejemplo 234b: Composición Oral

[01123] Para preparar una composición para administración oral, se mezclaron 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 750 mg almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral, tal como una cápsula de gelatina dura, la cual es adecuada para administración oral.

Ejemplo 234c: Composición Sublingual (Tableta Dura)

[01124] Para preparar una composición farmacéutica para administración vocal, tal como una tableta dura, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 420 mg de azúcar pulverizada mezclada, con 1.6 mL de jarabe de maíz ligero, 2.4 mL de agua destilada, y 0.42 mL de extracto de menta. La mezcla se homogeniza suavemente y se vierte sobre un molde para formar una pastilla adecuada para administración bucal.

Ejemplo 234d: Tableta Sublingual de Desintegración rápida

[01125] Una tableta sublingual de desintegración rápida se preparar mezclando 48.5% en peso de un compuesto de Fórmula (I), 44.5% en peso de celulosa microcristalina (KG-802), 5% en peso de hidroxipropil celulosa con sustitución baja (50 μm), y 2% en peso de estearato de magnesio. Las tabletas se preparan por compresión directa (*AAPS PharmSciTech.* 2006;7(2):E41). El peso total de las tabletas comprimidas se mantienen en 150 mg. La formulación se prepara mezclando la cantidad de compuesto de Fórmula (I) con la cantidad total de celulosa microcristalina (MCC) y dos terceras partes de la cantidad de de hidroxipropil celulosa con sustitución baja (L-HPC) utilizando un mezclador manual tridimensional (Inversina ®, Bioengineering AG, Switzerland) durante 4.5 minutos. Todo el estearato de magnesio (MS) y la tercera parte restante de la cantidad de L-HPC se añaden 30 segundos antes del final de la mezcla.

Ejemplo 234e: Composición para Inhalación

[01126] Para preparar una composición farmacéutica para administración por inhalación, se mezclan 20 mg de un compuesto de Fórmula (I)con 50 mg de ácido cítrico anhidro y 100 mL de solución de cloruro de sodio al 0.9%. La mezcla se incorpora en una unidad de administración por inhalación, tal como un nebulizador, el cual es adecuado para administración por inhalación.

Ejemplo 234f: Composición de Gel Rectal

[01127] Para preparar una composición farmacéutica para administración rectal, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 2.5 g de metilcelulosa (1500 mPa), 100 mg de metilparabeno, 5 g de glicerina y 100 mL agua purificada. La mezcla en gel resultante se incorpora entonces en unidades de administración rectales, tales como jeringas, las cuales son adecuadas para administración rectal.

Ejemplo 234g: Composición en Gel Tópica

[01128] Para preparar una composición farmacéutica en gel tópica, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 1.75 g de hidroxipropil celulosa, 10 mL de propilén glicol, 10 mL de miristato de isopropilo y 100 mL alcohol purificado USP. La mezcla de gel resultante se incorpora entonces en contenedores, tales como tubos, los cuales son adecuados para administración tópica.

Ejemplo 234h: Composición en solución oftálmica

[01129] Para preparar una composición farmacéutica en solución oftálmica, se mezclan 100 mg de un compuesto de Fórmula (I) con 0.9 g de NaCl en 100 mL de agua purificada y se filtra utilizando un filtro de 0.2 micrones. La solución isotónica resultante se incorpora entonces en unidades de administración oftálmica, tales como contenedores de gotas para ojos, los cuales son adecuados para administración oftálmica.

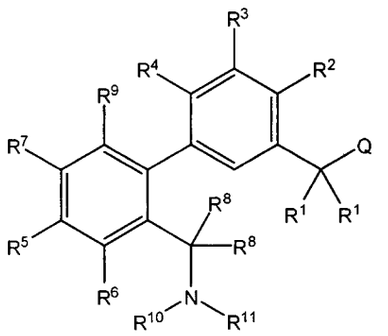
Ejemplo 234i: <u>Solución para aspersión nasal</u>

[01130] Para preparar una solución farmacéutica para aspersión nasal, 10 g de un compuesto de Fórmula (I) se mezclan con 30 mL de un regulador de solución de fosfato 0.05M (pH 4.4). La solución es colocada en un administrador nasal diseñado para entregar 100 µl de aspersión por cada aplicación.

[01131] Los ejemplos y realizaciones aquí descritos son para propósitos ilustrativos únicamente y diversas modificaciones o cambios sugeridos por personas experimentadas en la técnica deben incluirse dentro del espíritu y propósito de esta aplicación y alcance de las reivindicaciones anexas.

LO QUE SE REIVINDICA ES:

1. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (I), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables de mismo:



Fórmula (I)

donde,

Q es tetrazolil o -C(=O)-Q^1;

Q^1 es –OH, –O(C_1-C_4alquilo), -$NHSO_2R^{12}$, -$N(R^{13})_2$, -NH-OH, o –NH-CN;

cada R^1 se selecciona independientemente de H, F, y -CH_3;

cada uno de R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7 y R^9 es independientemente H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -$S(=O)_2R^{12}$, -$NHS(=O)_2R^{12}$, -C(=O)R^{12}, -OC(=O)R^{12}, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -$CH(R^{13})_2$, -$N(R^{13})_2$, -$NHCH_2CO_2R^{13}$, -$OCH_2CO_2R^{13}$, -$SCH_2CO_2R^{13}$, -C(=O)$N(R^{13})_2$, -OC(=O)$N(R^{13})_2$, -NHC(=O)$NH(R^{13})$, -NHC(=O)R^{12}, -NHC(=O)OR^{12}, -$C(OH)(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un naftilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo bicíclico, -OCH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o -OCH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada R^8 es H;

R^{10} es –C(=O)R^{14}, –C(=O)OR^{15}, –C(=O)$N(R^{16})_2$, -$C(=NR^{19})N(R^{16})_2$, –$S(=O)_2N(R^{16})_2$ o –$S(=O)_2R^{15}$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un

C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo); o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es un C_1-C_4alquileno;

X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, -$S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-;

Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo);

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución arilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo); o

dos Grupos R16 enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar con sustitución o sin sustitución, un heterocicloalquilo;

R^{19} es seleccionado de entre H, -$S(=O)_2R^{12}$, -$S(=O)_2NH_2$, -$C(=O)R^{12}$, -CN, y -NO_2;

R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquilén-OH, -C_1-C_6alquilén-O-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-S-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_4alquilén-S(=O)-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-$S(=O)_2$-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-NH_2, -C_1-C_6alquilén-$N(CH_3)_2$, -C_1-C_6alquilén-C(=O)-(C_1-C_4alquilo), -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O(C_1-C_4alquilo), o -C_1-C_6alquilén-$C(=O)NH_2$.

R^{12} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-

C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un bencilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), y -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo); o

dos grupos R^{13} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

Q es -C(=O)-Q^1;

Q^1 es –OH, o –O(C_1-C_4alquilo).

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde:

R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_1-C_6haloalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -C_1-C_6alquilén-C(=O)OH, -C_1-C_6alquilén-C(=O)O-C_1-C_6alquilo, o -C_1-C_6alquilén-C(=O)NH_2.

4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde:

al menos uno de R^2 y R^3 es H;

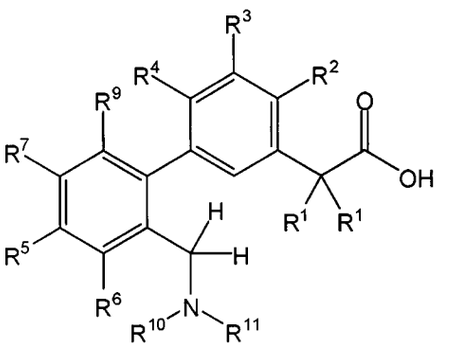
al menos dos de R^6, R^7 y R^9 es H;

Q^1 es –OH, -OCH_3, o -OCH_2CH_3.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde:

Q^1 es –OH.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la estructura de la Fórmula (II):



Fórmula (II).

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

cada R^1 es H.

8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde:

cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-C_1$-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, C_1-C_4alcoxi, y C_1-C_4heteroalquilo.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde:

R^4 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-NHCH_2CO_2R^{13}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, $-SCH_2CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_5heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, $-OCH_2$-(C_3-C_6cicloalquilo), $-OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), o $-OCH_2$-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde:

R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-NHCH_2CO_2R^{13}$, $-OCH_2CO_2R^{13}$, $-SCH_2CO_2R^{13}$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, $-C_1$-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución C_2-C_{10}heterocicloalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución naftilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, con sustitución o sin sustitución heteroarilo bicíclico.

11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde:

cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, y C_1-C_4fluoroalquilo.

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde:

R^4 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, C_1-C_6heteroalquilo, -OCH_2-CO_2R^{13}, -OCH_2-$C(=O)R^{12}$, -OCH_2-$C(=O)N(R^{13})_2$, -OCH_2-C_3-C_6cicloalquilo, o -OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido).

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde:

R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, o $-C(=O)N(R^{16})_2$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es un C_1-C_4alquileno;

X^3 es un enlace, -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-;

Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo);

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-C_3-C_{10}cicloalquilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo);

cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un arilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(C_3-C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución arilo), o -C_1-C_4alquilo-(con sustitución o sin sustitución heteroarilo).

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde:

cada uno de R^2, R^3, R^6, R^7 y R^9 se selecciona independientemente de H, halógeno, -OH, -CH_3, -OCH_3, y $-CF_3$.

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde:

R^{10} es $-C(=O)R^{14}$, $-C(=O)OR^{15}$, o $-C(=O)N(R^{16})_2$;

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es $-CH_2$-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-;

X^3 es un -O-, -S-, -S(=O)-, $-S(=O)_2$-, o $-NR^{13}$-;

Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo

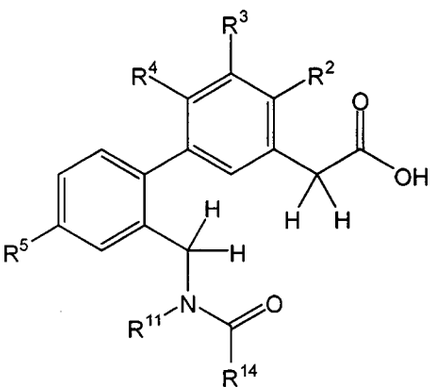
monocíclico, -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), o –CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico);

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -$CH(CH_3)$-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido);

cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico).

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:
R^{10} es –C(=O)R^{14}.

17. El compuesto de la reivindicación 16, donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (III):



Fórmula (III)

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde:
R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo; o
R^{14} es L^3-X^3-Q^3;
L^3 es –CH_2-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-;
X^3 es -O-, -S-, -S(=O)-, o -$S(=O)_2$-;
Q^3 es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, o -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde:

R^{14} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo.

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, donde:

R^{14} es L^3-X^3-Q^3;

L^3 es $–CH_2$-, -$CH(CH_3)$-, o -$C(CH_3)_2$-;

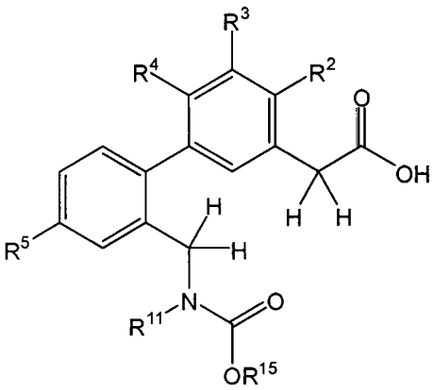
X^3 es -O-, -S-, -S(=O)-, o -$S(=O)_2$-;

Q^3 es con sustitución o sin sustitución, un fenilo, o -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:

R^{10} es $–C(=O)OR^{15}$.

22. El compuesto de la reivindicación [21], donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (IV):



Fórmula (IV).

23. El compuesto de la reivindicación 22, donde:

R^{15} es C_1-C_6alquilo, -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido) o -$CH(CH_3)$-(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido).

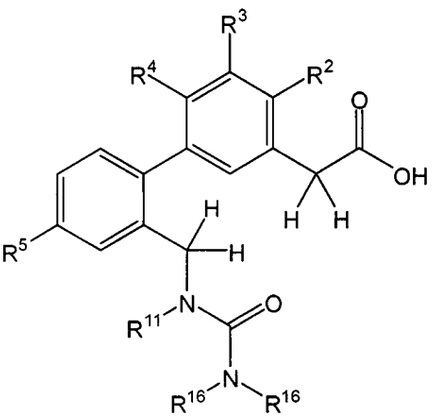
24. El compuesto de la reivindicación 23, donde:

R^{15} es -CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o -$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido).

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:

R^{10} es $–C(=O)N(R^{16})_2$.

26. El compuesto de la reivindicación 25, donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (V):



Fórmula (V).

27. El compuesto de la reivindicación 26, donde:

cada R^{16} es independientemente H, C_1-C_6alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico).

28. El compuesto de la reivindicación 27, donde:

un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo heterocíclico).

29. El compuesto de la reivindicación 28, donde:

un R^{16} es H y el otro R^{16} es -CH_2-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo), o -$CH(CH_3)$-(con sustitución o sin sustitución, un fenilo).

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:

R^{10} es $-S(=O)_2R^{15}$;

R^{15} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, con sustitución opcional, un naftilo, o, con sustitución opcional, un heteroarilo

31. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde:

R^{10} es $-C(=NR^{19})N(R^{16})_2$;

cada R^{16} es independientemente H, -CN, C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, con sustitución opcional, un C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución opcional, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución opcional, un arilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, C_3-

C_{10}cicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, C_2-C_{10}heterocicloalquilo), -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, arilo), y -C_1-C_4alquilo-(con sustitución opcional, heteroarilo); o

dos grupos R^{16} enlazados al mismo átomo de N se toman juntos con el átomo de N al cual están enlazados para formar , con sustitución opcional, un C_2-C_6heterocicloalquilo.

32. El compuesto de la reivindicación 31, donde:

R^{10} es -C(=NR^{19})NH(R^{16});

R^{16} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6heteroalquilo, C_3-C_6cicloalquilo, con sustitución opcional, un fenilo, con sustitución opcional, un heteroarilo, -CH_2-(C_3-C_6cicloalquilo), -CH_2-(con sustitución opcional, fenilo), o –CH_2-(con sustitución opcional, heteroarilo);

R^{19} es -CN.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde:

R^2 y R^3 son H;

R^4 es H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -C_1-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, o C_1-C_6heteroalquilo.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde:

R^5 es F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, i-propilo, -tBu, -CF_3, -CH_2CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_2CH_3)_2OH$, -$S(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), -$S(=O)_2$(fenilo sustituido o no sustituido), -$NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), -$NHS(=O)_2$(fenilo sustituido o no sustituido), -$NHS(=O)_2$(con sustitución o sin sustitución heteroarilo), -C(=O)-(fenilo sustituido o no sustituido), -$C(=O)CH_3$, -CO_2H, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$, -NH_2, -$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(CH_3), -C(=O)NH(CH_2CH_3), -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH_2CF_3), -C(=O)NH($CH_2CH_2OCH_3$), -C(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido), -C(=O)NH(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(C_1-C_6alquilo), -NHC(=O)(fenilo sustituido o no sustituido), -NHC(=O)(heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido), -$NHC(=O)NH_2$, o -NHC(=O)NH(fenilo sustituido o no sustituido).

35. El compuesto de la reivindicación 34, donde:

R^5 es F, Cl, Br, I, -CN, -NO_2, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, i-propilo, -tBu, -CF_3, -CH_2CF_3, -OCH_3, -OCF_3, -$C(CH_3)_2OH$, -$C(CH_2CH_3)_2OH$, -$S(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), -$NHS(=O)_2$(C_1-C_6alquilo), -$C(=O)CH_3$, -CO_2H, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$,-$C(=O)NH_2$, -C(=O)NH(CH_3), -C(=O)NH(CH_2CH_3), -C(=O)NH(tBu), -C(=O)NH(iPr), -C(=O)NH(CH_2CF_3), -C(=O)NH($CH_2CH_2OCH_3$), o -NHC(=O)(C_1-C_6alquilo).

36. El compuesto de la reivindicación 34, donde:

R^5 es F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-S(=O)_2(C_1\text{-}C_6\text{alquilo})$, $-NHS(=O)_2(C_1\text{-}C_6\text{alquilo})$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CO_2CH_2CH_3$, o $-NHC(=O)(C_1\text{-}C_6\text{alquilo})$.

37. El compuesto de la reivindicación 36, donde:

R^5 es F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCH_3$, o $-OCF_3$.

38. El compuesto de la reivindicación 37, donde:

R^5 es $-CF_3$.

39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde:

R^5 es $C_3\text{-}C_{10}$cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución $C_2\text{-}C_{10}$heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución fenilo, con sustitución o sin sustitución naftilo, con sustitución o sin sustitución heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución heteroarilo bicíclico.

40. El compuesto de la reivindicación 39, donde:

R^5 es ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo.

41. El compuesto de la reivindicación 39, donde:

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo.

42. El compuesto de la reivindicación 39, donde:

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo.

43. El compuesto de la reivindicación 39, donde

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo.

44. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde:
R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$.

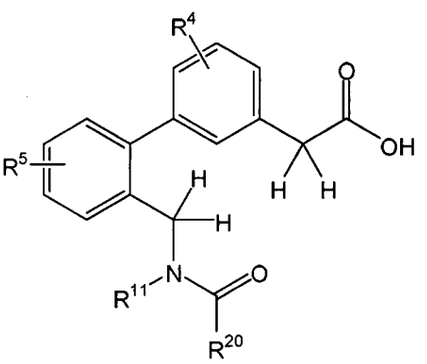
45. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-44, donde
R^4 es $-OCH_3$.

46. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde:
R^{11} es C_1-C_6alquilo, C_1-C_6haloalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo.

47. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-46, donde:
R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

48. El compuesto de la reivindicación 47, donde:
R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

49. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VII), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula (VII)

donde,

R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo;

R^5 es H, halógeno, -CN, $-NO_2$, -OH, $-OR^{13}$, $-SR^{12}$, $-S(=O)R^{12}$, $-S(=O)_2R^{12}$, $-NHS(=O)_2R^{12}$, $-C(=O)R^{12}$, $-OC(=O)R^{12}$, $-CO_2R^{13}$, $-OCO_2R^{13}$, $-CH(R^{13})_2$, $-N(R^{13})_2$, $-C(=O)N(R^{13})_2$, $-OC(=O)N(R^{13})_2$, $-NHC(=O)NH(R^{13})$, $-NHC(=O)R^{12}$, $-NHC(=O)OR^{12}$, $-C(OH)(R^{13})_2$, $-C_1$-C_6alquilo, C_1-C_6fluoroalquilo, C_1-C_6fluoroalcoxi, C_1-C_6alcoxi, o C_1-C_6heteroalquilo;

R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, $-CH_2$-O-C_1-C_4alquilo, $-CH(CH_3)$-O-C_1-C_4alquilo, $-C(CH_3)_2$-O-C_1-C_4alquilo, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-OC_1$-C_4alquilo, $-O-CH_2$-(fenilo

sustituido o no sustituido), –O-CH(CH_3)-(fenilo sustituido o no sustituido), -NR^{16}-C_1-C_4alquilo, -NR^{16}-C_3-C_6cicloalquilo, –NR^{16}-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-CH(CH_3)-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -OC_1-C_4alquilo, C_1-C_4alquilo, y -CF_3;

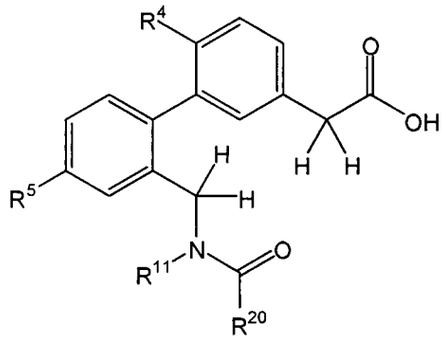
R^{16} es H o C_1-C_4alquilo;

R^{11} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo;

R^{12} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, y C_1-C_4fluoroalquilo.

50. El compuesto de la reivindicación 49, donde el compuesto tiene la estructura de la Fórmula (VIII):



Fórmula (VIII).

51. El compuesto de la reivindicación 49 o la reivindicación 50, donde:

R^{11} es –CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, –CH_2CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

52. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-51, donde:

R^5 es H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -OR^{13}, -SR^{12}, -S(=O)R^{12}, -S(=O)$_2R^{12}$, -NHS(=O)$_2R^{12}$, -C(=O)R^{12}, -OC(=O)R^{12}, -CO_2R^{13}, -OCO_2R^{13}, -N(R^{13})$_2$, -C(=O)N(R^{13})$_2$, -OC(=O)N(R^{13})$_2$, -NHC(=O)NH(R^{13}), -NHC(=O)R^{12}, -NHC(=O)OR^{12}, -C(OH)(R^{13})$_2$, -C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, C_1-C_4alcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo;

R^{12} es C_1-C_4alquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, y C_1-C_4alquilo.

53. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-51, donde:

R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2O-C_1-C_4alquilo, -CH_2O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH(CH_3)-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -C(CH_3)$_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -OC_1-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), –O-CH(CH_3)-(fenilo sustituido

o no sustituido), -$NR^{16}C_1$-C_4alquilo, –NR^{16}-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21}.

54. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-53, donde

R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, -CH_3, -OCH_3, -CF_3, o -OCF_3;

R^5 es H, halógeno, -CN, -NO_2, -OH, -$S(=O)_2CH_3$, -$NHS(=O)_2CH_3$, -$C(=O)CH_3$, -$OC(=O)CH_3$, -CO_2H, -CO_2CH_3, -$CO_2CH_2CH_3$, -NH_2, -$C(=O)NH_2$, -$NHC(=O)CH_3$, -CH_3, -CF_3, -OCF_3, -OCH_3, -CH_2OH, o -$C(CH_3)_2OH$.

55. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-54, donde:

R^{20} es –CH_3, -CH_2CH_3, ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, -CH_2OCH_3, -CH_2O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

56. El compuesto de la reivindicación 55, donde:

R^4 es H, F, Cl, Br, -CH_3, -OCH_3, -CF_3, o -OCF_3;

R^5 es halógeno, -CH_3, -CF_3, -OCF_3, o -OCH_3.

R^{20} es –CH_3, ciclopropilo, -CH_2OCH_3, -CH_2O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

57. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-54, donde:

R^{20} es -OC_1-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o–O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido); donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

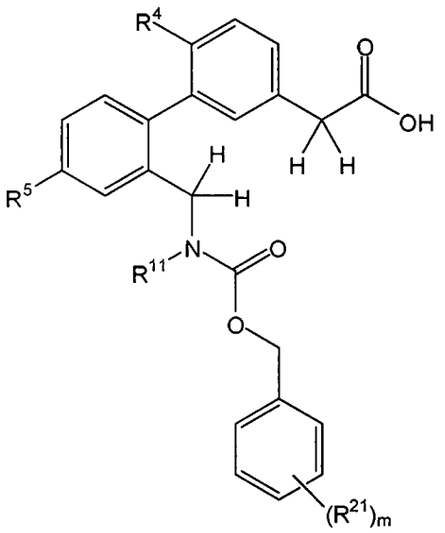
cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

58. El compuesto de la reivindicación 57, donde:

R^{20} es –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

59. El compuesto de la reivindicación 58, donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



donde, m es 0, 1, o 2;

R^4 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

R^5 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$;

R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$.

60. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 49-54, donde:

R^{20} es $-NR^{16}C_1$-C_4alquilo, $-NR^{16}$-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o $-NR^{16}$-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$;

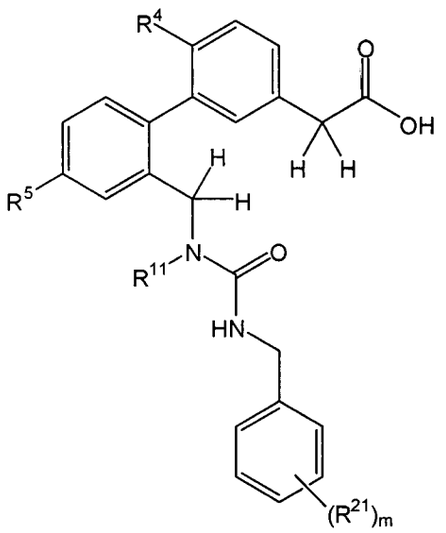
R^{16} es H, $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$.

61. El compuesto de la reivindicación 60, donde:

R^{20} is–NH-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

62. El compuesto de la reivindicación 61, donde el compuesto tiene la siguiente estructura:



donde, m es 0, 1, o 2;

R^4 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, o $-OCF_3$;

R^5 es F, Cl, Br, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, o $-OCH_3$;

R^{11} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, o $-CH_2CF_3$;

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

63. El compuesto de la reivindicación 62, donde:

donde, m es 0, 1, o 2;

R^4 es $-OCH_3$;

R^5 es $-CF_3$;

R^{11} es $-CH_3$, o $-CH_2CH_3$;

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

64. El compuesto de la reivindicación 62, donde:

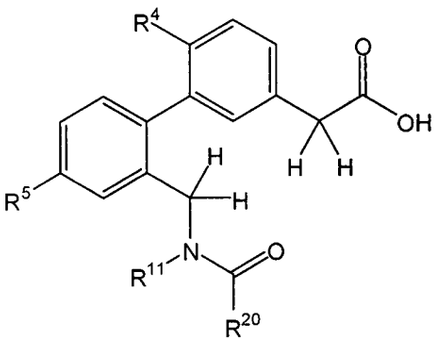
m es 0;

R^4 es $-OCH_3$;

R^5 es $-CF_3$;

R^{11} es $-CH_2CH_3$.

65. Un compuesto que tiene la estructura de la Fórmula (VIII), sales farmacéuticamente aceptables, solvatos farmacéuticamente aceptables, o prodrogas farmacéuticamente aceptables del mismo:



Fórmula (VIII)

donde,

R^4 es H, halógeno, -CN, -OH, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4alcoxi, C_1-C_4fluoroalquilo, C_1-C_4fluoroalcoxi, o C_1-C_4heteroalquilo;

R^5 es C_3-C_{10}cicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un C_2-C_{10}heterocicloalquilo, con sustitución o sin sustitución, un fenilo, con sustitución o sin sustitución, un naftilo, con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo monocíclico, o con sustitución o sin sustitución, un heteroarilo bicíclico, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}

R^{20} es C_1-C_4alquilo, C_3-C_6cicloalquilo, -CH_2O-C_1-C_4alquilo, -CH_2O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -$C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), -CH_2OCH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), -OC_1-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), –O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), -$NR^{16}C_1$-C_4alquilo, –NR^{16}-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de halógeno, -OH, -OC_1-C_4alquilo, C_1-C_4alquilo, y -CF_3;

R^{16} es H o C_1-C_4alquilo;

R^{11} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4fluoroalquilo, o C_3-C_6cicloalquilo;

R^{12} es C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, o C_1-C_4fluoroalquilo;

cada R^{13} se selecciona independientemente de H, C_1-C_4alquilo, C_1-C_4heteroalquilo, y C_1-C_4fluoroalquilo.

66. El compuesto de la reivindicación 65, donde:

R^4 es H, F, Cl, Br, -OH, -CH_3, -OCH_3, -CF_3, o -OCF_3;

R^{11} es –CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, –CH_2CF_3, ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

67. El compuesto de la reivindicación 66, donde

R^5 es Ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, tiomorfolinilo, o con sustitución o sin sustitución, un grupo

seleccionado de fenilo, naftilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}.

68. El compuesto de la reivindicación 67, donde

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de fenilo, naftilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidaolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, y quinoxalinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21}.

69. El compuesto de la reivindicación 68, donde

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

70. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 65-69, donde:

R^{20} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, ciclopropilo, ciclobutilo ciclopentilo, ciclohexilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH(CH_3)$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-C(CH_3)_2$-O-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 0, 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

71. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 65-70, donde:

R^{20} es $-CH_3$, ciclopropilo, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2O$-(fenilo sustituido o no sustituido), $-CH_2OCH_2$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, $-OCH_3$, $-CH_3$, y $-CF_3$.

72. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 65-70, donde:

R^{20} es -OC_1-C_4alquilo, –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o–O-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido); donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

73. El compuesto de la reivindicación 72, donde:

R^{20} es –O-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, y Br.

74. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 65-70, donde:

R^{20} es -$NR^{16}C_1$-C_4alquilo, –NR^{16}-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), o –NR^{16}-$CH(CH_3)$-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3;

R^{16} es H, -CH_3, o –CH_2CH_3.

75. El compuesto de la reivindicación 74, donde:

R^{20} is–NH-CH_2-(fenilo sustituido o no sustituido), donde si el fenilo de R^{20} está sustituido, entonces el fenilo es sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

76. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 65-75, donde:

R^4 es F, Cl, Br, -CH_3, -OCH_3, -CF_3, o -OCF_3;

R^{11} es –CH_3, -CH_2CH_3, o –CH_2CF_3;

77. El compuesto de la reivindicación 76, donde:

R^4 es -OCH_3;

R^{11} es –CH_3, o -CH_2CH_3.

78. El compuesto de la reivindicación 77, donde

R^5 es con sustitución o sin sustitución, un grupo seleccionado de pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, quinolinilo, e isoquinolinilo, donde si R^5 está sustituido, entonces R^5 está sustituido con 1, o 2 grupos R^{21};

cada R^{21} se selecciona independientemente de F, Cl, Br, -OH, -OCH_3, -CH_3, y -CF_3.

79. Un compuesto seleccionado entre:

ácido {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il} acético (Compuesto 1-1); ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-2); ácido (2'-{[Acetil-(2,2-dimetil-propil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-3); ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-4); ácido (2'-

{[Acetil-(2-hidroxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-5); ácido (2'-{[Acetil-(2-metoxi-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-6); ácido (2'-{[Acetil-(2-dimetilamino-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-7); ácido {2'-[(Acetil-carboximetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-8); ácido {2'-[(Acetil-carbamoilmetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-9); ácido {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-10); ácido (2'-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-11); ácido {2'-[(Acetil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-12); ácido {2'-[((S)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-13); ácido {2'-[((R)-Acetil-indan-1-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-14); ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-15); ácido (2'-{[Acetil-((1R,2S)-2-metoxi-indan-1-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-16); ácido {2'-[(Acetil-indan-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-17); ácido {2'-[(Acetil-fenil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-18); ácido {2'-[(Acetil-bencil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-19); ácido {2'-[(Acetil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-20); ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-[21]); ácido {2'-[1-(Acetil-etil-amino)-etil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-22); ácido {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-23); ácido {2'-[(Bencil-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-24); ácido {6-Metoxi-2'-[(metoxicarbonil-fenetil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-25); ácido {2'-[(Indan-2-il-metoxicarbonil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-26); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-27); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-28); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-29); ácido {2'-[(Acetil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-30); ácido {2'-[(Acetil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-31); ácido (2'-{[Etil-(2,2,2-trifluoro-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-32); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-33); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclobutil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-

trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-34); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopentil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-35); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-36); ácido 2-{[Acetil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-5'-carboximetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-37); ácido (2'-{[(3,5-Dicloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-38); ácido (2'-{[(2-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-39); ácido (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-40); ácido (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-41); ácido (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-42); ácido (2'-{[(3-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-43); ácido [2'-({[1-(4-Cloro-fenil)-etoxicarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-44); ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-45); ácido (2'-{[Etil-(2-metoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-46); ácido {2'-[3-(2-Bromo-fenil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-47); ácido (2'-{[Etil-(2-fenoxi-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-48); ácido (2'-{[Benciloxicarbonil-(2,2,2-trifluoro-etil)-amino]-metil}-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-49); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-50); {4'-Acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-51); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-52); {2'-[(Acetil-*o*-tolil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-53); {2'-[(Acetil-tiazol-2-il-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-54); (2'-{[Acetil-(2-metil-pirimidin-4-il)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-55); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-56); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-57); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-58); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-59); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-60); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-61); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-62); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-4'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-63); {4'-Acetilamino-2'-

[(acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-64); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-65); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-66); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-67); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-68); {2'-[(Acetil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-69); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-ciclopropil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-70); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-[1,1';4',1"]terfenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-71); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-oxazol-2-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-72); [2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-73); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-piridin-2-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-74); {2'-[(Ciclopropoxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-75); [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-76); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-metil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-77); {2'-[(Ciclopentanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-78); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-79); ácido {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-80); (2'-{[Etil-(piridin-2-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-81); (2'-{[Etil-(pirazine-2-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-82); (2'-{[Etil-(1-metil-1*H*-pirazol-3-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-83); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5'-bromo-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-84); {5'-Acetilamino-2'-[(acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-85); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metoxicarbonilamino-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-86); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-87); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirrolidin-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-88); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-pirazol-1-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-89); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-3'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-90); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-91); ácido (2'-{[(2-Benciloxi-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)- acético (Compuesto 1-92); ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-93); [2'-(3-Bencil-1,3-dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-94); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-

trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-96); ácido (2'-{[Etil-(pirrolidin-1-carbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-97); ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-98); [2'-(3-Ciano-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-99); ácido (2'-{[(4-Cloro-bencenosulfonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-100); ácido {2'-[(Metanosulfonil-fenetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-101); ácido (2'-{[Acetil-((1S,2R)-2-hidroxi-1-metil-2-fenil-etil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-104); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-107); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-108); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-109); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-110); ácido [2'-(N'-Bencil-N''-ciano-N-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-111); [2'-(*N'*-Ciano-*N''*-ciclohexilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-112); {2'-[*N'*-Ciano-*N''*-(2,2-dimetil-propil)-*N*-etil-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-113); {2'-[*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-(4-metoxi-bencil)-guanidinometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-114); ácido 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-115); ácido 2-{2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-propiónico (Compuesto 1-116); ácido (2'-{[Etil-(2-fenilsulfanil-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-117); ácido [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-2-metil-propionil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-118); ácido (2'-{[(2-Bencenosulfinil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-119); ácido (2'-{[(2-Bencenosulfonil-acetil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-120); ácido [2'-(1-Etil-3-fenil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-1[21]); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-122); (2'-{[(3,5-Difluoro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6'-metoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-123); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-124); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-125); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-126); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-127); ácido {6-Benciloxi-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético

(Compuesto 1-128); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-etoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-129); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-ciclopropilmetoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-130); ácido [2'-({[1-(2,4-Dicloro-fenil)-ciclopropanocarbonil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-131); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-difluoro-ácido acético (Compuesto 1-132); {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-135); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-136); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-137); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-138); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-2-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-139); ácido {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-140); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-143); ácido {2''-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4''-trifluorometil-[1,1';2',1'']terfenil-4'-il}-acético (Compuesto 1-144); [2'-(*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-propil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-145); [2'-(*N'*-Ciano-*N''*-ciclopropilmetil-*N*-etil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-146); [2'-(*N'*-Ciano-*N*-etil-*N''*-piridin-2-ilmetil-guanidinometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-147); ácido (2'-{[Etil-(2-pirazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-148); ácido [2'-({Etil-[2-(2-metil-imidazol-1-il)-acetil]-amino}-metil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-149); ácido (2'-{[Etil-(2-[1,2,4]triazol-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-150); ácido (2'-{[Etil-(2-pirrolidin-1-il-acetil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-151); ácido {2'-[3-(3,4-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-152); {4'-Acetilamino-2'-[(benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-153); [ácido 2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-benzoilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-154); ácido {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonilamino-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-155); [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-156); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-157); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-158); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-fluoro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-159); {2'-[(Etil-metoxicarbonil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-163); {5-Cloro-2'-[(etil-metoxicarbonil-

amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-164); ácido {2'-[3-(3,5-Dicloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-165); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-168); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-169); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-170); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-171); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-172); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-173); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-174); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-5'-metil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-175); ácido {2'-[1-Etil-3-(4-fluoro-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-176); ácido {2'-[3-(3-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-177); ácido {2'-[3-(3,5-Difluoro-bencil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-178); ácido (2'-{3-[(R)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-179); ácido (2'-{3-[(S)-1-(4-Cloro-fenil)-etil]-1-etil-ureidometil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-180); ácido [2'-(1,3-Dietil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-181); ácido [2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-182); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-183); {2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-184); {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-185); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-186); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-fluoro-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-187); (5-Cloro-2'-{[(4-cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-188); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-189); (5-Cloro-2'-{[etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-190); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-191); {5-Cloro-2'-[3-(4-cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-192); {2'-[3-(4-Cloro-bencil)-1-etil-ureidometil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-193); (2'-{[Etil-(4-fluoro-benciloxicarbonil)-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético (Compuesto 1-194); (2'-{[(4-Cloro-benciloxicarbonil)-etil-amino]-metil}-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il)-ácido acético

(Compuesto 1-195); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-196); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6,5'-dimetoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-197); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-3-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-198); ácido [2'-(1-Etil-3-piridin-4-ilmetil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-199); ácido {2'-[3-(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-1-etil-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-200); [5-Cloro-2'-(1-etil-3-metil-ureidometil)-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-201); ácido [2'-(1-Etil-3-metil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-202); {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-203); {2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-204); ácido {2'-[(Ciclobutanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-206); ácido {2'-[(Etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-207); ácido (2'-{[Etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-208); ácido (2'-{[Etil-(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-209); ácido {2'-[(1-Etil-ureido)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-^{210}); 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{211}); 2-{5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{212}); 2-{2'-[(Acetil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{213}); 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-^{214}); {2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metanosulfonil-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-^{215}); [2'-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(1-hidroxi-1-metil-etil)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-^{216}); ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-^{217}); {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5'-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-^{218}); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-^{219}); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético (Compuesto 1-220); [5-Cloro-2'-({[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-5'-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-^{221}); ácido 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-222); 2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5-cloro-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-ácido propiónico (Compuesto 1-223); (R)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-224); (S)-ácido 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-propiónico (Compuesto 1-225); ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-carboximetil-2'-metoxi-

bifenil-4-carboxílico (Compuesto 1-226); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-227); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-228); [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-229); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-230); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-231); [2'-({[2-(4-Cloro-fenoxi)-acetil]-etil-amino}-metil)-6-metoxi-4'-quinolin-7-il-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-232); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-233); [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-234); 2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-2-metil-ácido propiónico (Compuesto 1-236); (R)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-237); (S)-2-{2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il}-ácido propiónico (Compuesto 1-238); ácido (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-239); ácido (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-240); {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-241); ácido {5-Cloro-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-metilsulfanil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-242); ácido 2-[2'-(3-Ciclopropil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-propiónico (Compuesto 1-243); ácido {2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-244); ácido (2'-{[(2,2-Dimetil-propionil)-etil-amino]-metil}-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-245); ácido {2'-[(Etil-isobutiril-amino)-metil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-246); ácido {4'-Bromo-2'-[(ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-247); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-4'-(5-fluoro-piridin-2-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-249); [2'-[(Ciclopropanocarbonil-etil-amino)-metil]-6-metoxi-4'-(5-metoxi-pirimidin-2-il)-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-250); ácido {2'-[1-Etil-3-(4-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-252); ácido {2'-[1-Etil-3-(2-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-253); [2'-[(Benzoil-etil-amino)-metil]-4'-(6-etoxi-piridin-3-il)-6-metoxi-bifenil-3-il]-ácido acético (Compuesto 1-254); {4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-[(etil-fenilacetil-amino)-metil]-6-metoxi-bifenil-3-il}-ácido acético (Compuesto 1-255); ácido (4'-(6-Etoxi-piridin-3-il)-2'-{[etil-(3-fenil-propionil)-amino]-metil}-6-metoxi-bifenil-3-il)-acético (Compuesto 1-256); ácido {2'-[1-Etil-3-(3-hidroxi-bencil)-ureidometil]-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il}-acético (Compuesto 1-257); *N*-Etil-*N*-[5'-(2-

411

metanosulfonilamino-2-oxo-etil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-1); *N*-Etil-*N*-[5'-(2-hidroxi-2-metil-propil)-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-acetamida (Compuesto 2-2); Ciclopropano ácido carboxílico (5'-cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-3); (5'-Cianometil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-4); Etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-ácido carbámico bencil éster (Compuesto 2-5); (5'-Carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-ácido Etil-carbámico bencil éster (Compuesto 2-6); Ciclopropano ácido carboxílico etil-[2'-metoxi-5'-(2*H*-tetrazol-5-ilmetil)-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil]-amida (Compuesto 2-7); Ciclopropano ácido carboxílico (5'-carbamoilmetil-2'-metoxi-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil)-etil-amida (Compuesto 2-8); ácido [2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-hidroxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acético etil éster (Compuesto 2-9); (R)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-10); (S)-2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-5,4'-bis-trifluorometil-bifenil-3-il]-*N*-((R)-1-metil-2-fenil-etil)-propionamida (Compuesto 2-11); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-12); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{2'-metoxi-5'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-13); ácido 2-[(Benciloxicarbonil-etil-amino)-metil]-5'-etoxicarbonilmetil-2'-metoxi-bifenil-4-carboxílico (Compuesto 2-14); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(R)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-15); Ciclopropano ácido carboxílico etil-{3'-[(S)-1-metil-2-((4R,5S)-4-metil-2-oxo-5-fenil-oxazolidin-3-il)-2-oxo-etil]-4,5'-bis-trifluorometil-bifenil-2-ilmetil}-amida (Compuesto 2-16); y (2S,3S,4S,5R,6S)-6-{2-[2'-(3-Bencil-1-etil-ureidometil)-6-metoxi-4'-trifluorometil-bifenil-3-il]-acetoxi}-3,4,5-trihidroxi-tetrahidro-piran-2-ácido carboxílico (Compuesto 2-17).

80. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 para uso en tratamiento de una enfermedad o condición mediada por prostaglandina D_2.

81. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición es una enfermedad o condición respiratoria, una enfermedad o condición alérgica, o una enfermedad o condición inflamatoria.

82. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición es asma.

83. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición es COPD.

84. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición es rinitis alérgica

85. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79 o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable seleccionado de diluyentes farmacéuticamente aceptables, excipientes farmacéuticamente aceptables y vehículos farmacéuticamente aceptables.

86. La composición farmacéutica de la reivindicación 85, donde la composición farmacéutica es formulada para inyección intravenosa, administración oral, inhalación, administración nasal, administración tópica, administración oftálmica o administración ótica.

87. La composición farmacéutica de la reivindicación 85, donde la composición farmacéutica es una tableta, una píldora, una cápsula, un líquido, un inhalante, una solución para aspersión nasal, un supositorio, una suspensión, un gel, un coloide, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, un ungüento, una loción, una gota para ojos, o una gota para oídos.

88. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 31-33 que comprende adicionalmente uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de inhibidores de la proteína que activa la 5-lipoxigenasa, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de CYSLTR1, antagonistas de tromboxano, antagonistas de receptor de DP_1, agonistas del receptor de DP_1, agonistas del receptor de IP, antagonistas de receptor de quimioquina, anticuerpos de IL5, broncodilatadores, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de formación del leucotrieno, decongestionantes, antihistaminas, mucolíticos, corticosteroides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antitusivos, analgésicos, expectorantes, y agonistas de β-2.

89. Un medicamento para tratar una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 en un mamífero que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79.

90. Uso de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-79 en la manufactura de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 en un mamífero.

91. El uso de la reivindicación 90 donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es una enfermedad o condición respiratoria, una enfermedad o condición alérgica, o una enfermedad o condición inflamatoria.

92. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es asma.

93. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es COPD.

94. El compuesto de la reivindicación 80, donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es rinitis alérgica.

95. Un método para tratar una enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 en un mamífero que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-79

96. El método de la reivindicación 91 donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 o mediada por PGD_2 es seleccionada de asma, rinitis, conjuntivitis alérgica, dermatitis atópica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial, fibrosis quística, artritis, alergia, soriasis, enfermedad inflamatoria del intestino, síndrome de distensión respiratoria en adultos, infarto del miocardio, aneurisma, apoplejía, cáncer, curación de heridas, choque endotóxico, dolor, condiciones inflamatorias, esofagitis eosinofílica, desórdenes gastrointestinales asociados con eosinófilos (EGID), síndrome hipereosinofílico idiopático, otitis, constricción de las vías respiratorias, secreción mucosa, congestión nasal, permeabilidad microvascular incrementada y reclutamiento de eosinófilos, urticaria, sinusitis, angioedema, anafilaxia, tos crónica y síndrome de Churg Strauss

97. El método de la reivindicación 91, donde la enfermedad o condición dependiente de PGD_2 es un desorden respiratorio.

98. El método de la reivindicación 93, donde el desorden respiratorio es asma, rinitis o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD).

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 91-94, donde el método comprende administrar al mamífero un segundo agente terapéutico seleccionado de inhibidores de la proteína activadora de 5-lipoxigenasa, inhibidores de 5-lipoxigenasa, antagonistas de CYSLTR1, antagonistas de CYSLTR2, antagonistas de BLT1, antagonistas de BLT2, antagonistas de tromboxano, antagonistas del receptor de DP1, agonistas del receptor de DP1, agonistas del receptor de IP, anti-IgE, antagonistas del receptor de quimioquina, anticuerpos de IL5, broncodilatadores, teofilina, antagonistas del receptor de leucotrieno, inhibidores de formación de leucotrieno, decongestionantes, antihistaminas, mucolíticos, corticosteroides, glucocorticoides, anticolinérgicos, antitusivos, analgésicos, expectorantes, y agonistas de β-2.

414

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION)

0	**For receiving Office use only**	
0-1	International Application No.	PCT/US09/32499
0-2	International Filing Date	29 JAN 2009 (29.01.09)
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US

0-4	**Form PCT/RO/101 PCT Request**	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.51.032.207 MT/FOP 20080917/0.20.5.12
0-5	**Petition** The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	**Receiving Office (specified by the applicant)**	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	**Applicant's or agent's file reference**	31951-728602
I	**Title of invention**	N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS
II	**Applicant**	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.
II-5	Address	9535 Waples Street Suite 100 San Diego, California 92121 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	858.228.4650
II-9	Facsimile No.	858.558.8445

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

III-1	**Applicant and/or Inventor**	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	HUTCHINSON, John Howard
III-1-5	Address	5948 Via Zurita La Jolla, California 92037 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US
III-2	**Applicant and/or Inventor**	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	STEARNS, Brian Andrew
III-2-5	Address	3339 32nd Street San Diego, California 92104 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	**Applicant and/or Inventor**	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	SCOTT, Jill Melissa
III-3-5	Address	456 Birmingham Drive Cardiff, California 92007 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	**Applicant and/or Inventor**	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	TRUONG, Yen Pham
III-4-5	Address	9175 Judicial Drive, #6407 San Diego, California 92122 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US

III-5	Applicant and/or Inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	ROPPE, Jeffrey Roger
III-5-5	Address	32182 Camino Guarda Temecula, California 92592 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US
III-6	Applicant and/or Inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	STOCK, Nicholas Simon
III-6-5	Address	7087 Camino De Grazia No 150 San Diego, California 92111 United States of America
III-6-6	State of nationality	GB
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or Inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	ARRUDA, Jeannie M.
III-7-5	Address	3611 Florida St. #4 San Diego, California 92104 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or Inventor	
III-8-1	This person is	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	SEIDERS, Thomas Jon
III-8-5	Address	5257 Soledad Mountain Road San Diego, California 92109 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US

III-9	**Applicant and/or inventor**	
III-9-1	This person is	applicant and inventor
III-9-2	Applicant for	US only
III-9-4	Name (LAST, First)	WANG, Bowei
III-9-5	Address	5025 Manor Ridge Lane San Diego, California 92130 United States of America
III-9-6	State of nationality	US
III-9-7	State of residence	US
III-10	**Applicant and/or inventor**	
III-10-1	This person is	applicant and inventor
III-10-2	Applicant for	US only
III-10-4	Name (LAST, First)	VOLKOTS, Deborah
III-10-5	Address	8212 Regents Rd #204 San Diego, California 92122 United States of America
III-10-6	State of nationality	US
III-10-7	State of residence	US
IV-1	**Agent or common representative; or address for correspondence** The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name	WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
IV-1-2	Address	650 Page Mill Road Palo Alto, California 94304 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	858.350.2300
IV-1-4	Facsimile No.	858.350.2399
IV-1-5	e-mail	patentdocket@wsgr.com
IV-1-5(a)	E-mail authorization The receiving Office, the International Searching Authority, the International Bureau and the International Preliminary Examining Authority are authorized to use this e-mail address to send, if the Office or Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application.	Yes
IV-2	**Additional agent(s)**	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	AKHAVAN,Ramin(58120); BACSI,Steven(50736); BARCLAY,Michael(32553);

		BORCHARDT,Paul(53999); BRESNAHAN,Matthew, J.(62452); BROTMAN,Kara, A.(62212); CARLSON,Kurt(46601); CHANG,Ardith(47482); CLARK,David(59502); D'APUZZO,Chantal(48825); DEFINE,Wendy(61309); DIETZEL,Brian(44656); ELAMRANI,Samir(43601); ENG,Peter Um Ping(39666); GENCARELLI,Gina(59729); GORTZ,David(63759); GRUMBLING,Matthew V.(44427); GUISE,Jeffrey W.(34613); HADDACH,Aubrey(48374); HALLUIN,Albert(25227); HAVRANEK,Kristin(58789); HECTOR,Richard(51796); HOSTETLER,Michael J.(47664); JAMROZ,Megan(54196); KEPPLINGER,Esther(57243); KHORANA,Adit(38512); KIM,Elaine(57613); KINSKY,Adam(63662); KOH,Jennifer(56394); KONG,Lawrence(49043); LAKE,Jason, F.(61745); LANGER,Matthew(36343); LEE,Yung-Hui(50475); LIETO,Louis(60302); LOEB,Jonathan(62884); MAH,Angie(L0406); MAHANEY,F T, Alexandra(37668); MITCHELL,Gregory(53333); MORGAN,Natalie(52050); MORRIS,Scott(43818); MUNSON,Peter(43821); MURPHY,Michael(37404); NATINSKY,Eric(55483); NORVIEL,Vernon(32483); O'REGAN,Cecily(37448); ORTIZ-SUAREZ,Anavelys(63535); POULOS,Sabrina, D.(62387); RADEL,Peggy(57258); REAMEY,Robert(50371); ROCHE,Anie(50512); SAHASRABUDHE,Kiran(61165); SEIDEL,Jeffrey J.(61063); SEIDENMAN,Kenneth(58802); SKUBATCH,Maya(52505); STAFFORD,Nicole(43929); STORELLA,John(32944); STRETCH,Mary Ann(44361); WESTIN,Lorelei(52353); WILLMAN,George(41378); WITT,Eric(44408); WONG,Karen(44409); ZHANG,Angela(62138)

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

V	DESIGNATIONS	
V-1	**The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.**	
VI-1	**Priority claim of earlier national application**	
VI-1-1	Filing date	01 February 2008 (01.02.2008)
VI-1-2	Number	61/025,597
VI-1-3	Country	US
VI-2	**Priority claim of earlier national application**	
VI-2-1	Filing date	31 October 2008 (31.10.2008)
VI-2-2	Number	61/110,496
VI-2-3	Country	US
VI-3	**Priority document request** The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2
VI-4	**Incorporation by reference :** where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.	
VII-1	**International Searching Authority Chosen**	Korean Intellectual Property Office (ISA/KR)

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

VIII	**Declarations**	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	–	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	2	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	–	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	–	

VIII-2-1	**Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name (LAST, First)	**in relation to this international application** **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from HUTCHINSON, John Howard to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from STEARNS, Brian Andrew to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from SCOTT, Jill Melissa to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from TRUONG, Yen Pham to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from ROPPE, Jeffrey Roger to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**
VIII-2-1(iv)		**an assignment from STOCK, Nicholas Simon to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)**

VIII-3-1	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	in relation to this international application **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.** is entitled to claim priority of earlier application No. 61/025,597 by virtue of the following:
VIII-3-1(iv)		an assignment from HUTCHINSON, John Howard to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)
VIII-3-1(iv)		an assignment from STEARNS, Brian Andrew to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)
VIII-3-1(iv)		an assignment from SCOTT, Jill Melissa to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)
VIII-3-1(iv)		an assignment from TRUONG, Yen Pham to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)
VIII-3-1(iv)		an assignment from ROPPE, Jeffrey Roger to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)
VIII-3-1(iv)		an assignment from STOCK, Nicholas Simon to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 20 March 2008 (20.03.2008)

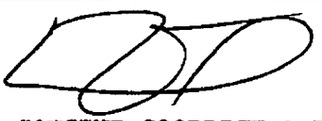
VIII-3-2	**Declaration: Entitlement to claim priority** Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name	**in relation to this international application** **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.** **is entitled to claim priority of earlier application No. 61/110,496 by virtue of the following:**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from HUTCHINSON, John Howard to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from STEARNS, Brian Andrew to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from SCOTT, Jill Melissa to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from TRUONG, Yen Pham to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from ROPPE, Jeffrey Roger to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**
VIII-3-2(iv)		**an assignment from STOCK, Nicholas Simon to AMIRA PHARMACEUTICALS, INC., dated 14 November 2008 (14.11.2008)**

31951-728602

11/11

PCT REQUEST

Original (for **SUBMISSION**)

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	11	✓
IX-2	Description	370	-
IX-3	Claims	28	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	410	
	Accompanying Items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-18	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-20	**Figure of the drawings which should accompany the abstract**		
IX-21	**Language of filing of the international application**	English	
X-1	**Signature of applicant, agent or common representative**		
X-1-1	Name	WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI	
X-1-2	Name of signatory	HOSTETLER,Michael,J.;PhD,Esq.;Reg.#47664	
X-1-3	Capacity	Attorney/Agent	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY 29-01-2009

10-1	**Date of actual receipt of the purported international application**	29 JAN 2009 (29.01.09)
10-2	**Drawings:**	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	**Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application**	
10-4	**Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)**	
10-5	**International Searching Authority**	ISA/KR
10-6	**Transmittal of search copy delayed until search fee is paid**	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	**Date of receipt of the record copy by the International Bureau**	

425

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 31951-728.602

Whereas, the undersigned, John Howard Hutchinson, whose address is 5948 Via Zurita, La Jolla, CA 92037, Brian Andrew Stearns, whose address is 3339 3. Stree,t San Diego CA 92104, Jill Melissa Scott, whose address is 456 Birmingham Drive, Cardiff, CA 92007, Yen Pham Truong, whose address is 9175 Judic rive, Suite 6407, San Diego, CA 92122, Jeffrey Roger Roppe, whose address is 32182 Camino Guarda, Temecula CA 92592, Nicholas Simon Stock, whose ddress is 7087 Camino Degrazia #150, San Diego CA 92111, Jeannie M. Arruda, whose address is 3611 Florida Street, #4, San Diego, CA 92104, Thomas J Seiders, whose address is 5257 Soledad Mountain Road, San Diego CA 92109, Bowei Wang, whose address is 10 Kirkview Circle, Westfield, NJ 07090 , and Deborah Volkots, whose address is 8212 Regents Rd. #204, San Diego, CA 92122 (hereinafter termed "Inventors"), have invented certain new and useful improvements in "*N,N*-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D_2 RECEPTORS filed on January 29, 20 a PCT Patent Application No. PCT/US09/032499 (hereinafter, "Said Application"), (hereinafter, "Said Application"),

WHEREAS, Amira Pharmaceuticals, Inc., a Delaware Corporation, having a place of business at 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego CA 921 (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s) and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certific and other forms of protection (hereinafter "Patent(s)") thereon granted in the United States, foreign countries, or under any internation conv[redacted]on, agreement, protocol, or treaty.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee, as of January 28, 2009:

1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) i and to said Inventions, including the right to claim priority to said Inventions; (b) in and to all rights to all United States and corresponding non-United States patent applications and Patent(s), including those filed under the Paris Convention for the Protection Industrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all Patent(s) granted on said Inventions in the United States, in any foreign country, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including each and every application filed and any and all Patent(s) granted on any application which is a divisional, substitutio continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); and (d) in and to each and every reissue, reexamination, or extensio of any of said Patent(s).

2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, ving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interferenc or oth[redacted]priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications theref[redacted]nd any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and oth legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventor(s) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the so use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates writt below:

Date: OCT 12 09

John Howard ~~HUTCHINSON~~

State of California)
County of San Diego)

On October 12, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared John Howard Hutchinson (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she executed the same in his/~~her~~ authorized capacity, and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - Californic
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011

(Notary Seal)

Date: 10/13/09

Brian Andrew STEARNS

State of Californal)
County of San Diego)

On October 13, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Brian Andrew Stearns (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she executed the same in his/~~her~~ authorized capacity, and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011

(Notary Seal)

Date: OCT 12, 2009

Jill Melissa SCOTT

State of California)
County of San Diego)

On October 12, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Jill Melissa Scott (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~the~~ she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 175560
Notary Public - Californ
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 20

(Notary Seal)

Date: Oct 12, 2009

Yen Pham TRUONG

State of California)
County of San Diego)

On October 12, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Yen Pham Truong (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~s~~/she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - Californi
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 201

(Notary Seal)

Date: 16-Oct-2009

Jeffrey Roger ROPPE

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHERINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Jeffrey Roger Roppe (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011

CATHARINE STU
Commission # 1
Notary Public - Co
San Diego Co
My Comm. Expires Aug
(Notary Seal)

Date: Oct 16 2009

Nicholas Simon STOCK

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Nicholas Simon Stock (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011
(Notary Seal)

Date: Oct 16 2009

Jeannie M. ARRUDA

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Jeannie M. Arruda (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~s~~/she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011
(Notary Seal)

Date: Oct 13 09

Thomas Jon SEIDERS

State of California)
County of San Diego)

On October 13, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Thomas Jon Seiders (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that ~~he~~/she executed the same in ~~his~~/her authorized capacity, and that by ~~his~~/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011
(Notary Seal)

Date: 10/12/09

Bowei WANG

State/Commonwealth of NJ)
County of Middlesex)

On Oct. 12 2009 before me, Sandra J. Clancy MSIC (Name/Title of Notary) personally appeared Bowei Wang (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

SANDRA J. CLANCY
ID No. 2311388
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires Feb. 18, 2014

(Notary Seal)

Signature: Sandra J. Clancy

Date: _____

Deborah VOLKOTS

State of California)
County of San Diego)

On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared Deborah Volkots (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence To be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: _____

By: _____

Name: Petpiboon Peppi Prasat
Title: Chief Scientific Officer

Date: _____ _____
Bowei WANG

State/Commonwealth of _____)
County of _____)

On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared Bowei Wang (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

Date: Oct 16, 2009 Deborah Volkots
Deborah VOLKOTS

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Deborah Volkots (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence To be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in ~~his/her~~ authorized capacity, and that by ~~his/her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1765603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 201
(Notary Seal)

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: 19OCT09

By: _____
Name: Petpiboon Peppi Prasat
Title: Chief Scientific Officer

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI COMPANY:650 PAGE MILL ROAD

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500999030A

OCTOBER 27, 2009

PTAS

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1050

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 10/27/2009 REEL/FRAME: 023430/0355
NUMBER OF PAGES: 7

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 31951-728.602

ASSIGNOR:
HUTCHINSON, JOHN HOWARD DOC DATE: 10/12/2009

ASSIGNOR:
STEARNS, BRIAN ANDREW DOC DATE: 10/13/2009

ASSIGNOR:
SCOTT, JILL MELISSA DOC DATE: 10/12/2009

ASSIGNOR:
TRUONG, YEN PHAM DOC DATE: 10/12/2009

ASSIGNOR:
ROPPE, JEFFREY ROGER DOC DATE: 10/16/2009

ASSIGNOR:
STOCK, NICHOLAS SIMON DOC DATE: 10/16/2009

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI COMPANY:650 PAGE MILL ROAD

023430/0355 PAGE 2

ASSIGNOR:
ARRUDA, JEANNIE M. DOC DATE: 10/16/2009

ASSIGNOR:
SEIDERS, THOMAS JON DOC DATE: 10/13/2009

ASSIGNOR:
WANG, BOWEI DOC DATE: 10/12/2009

ASSIGNOR:
VOLKOTS, DEBORAH DOC DATE: 10/16/2009

ASSIGNEE:
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.
9535 WAPLES STREET
SUITE 100
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

SERIAL NUMBER: FILING DATE: 01/29/2009
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
PCT NUMBER: US0932499
TITLE: N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

SHIRLIE SIMON, EXAMINER
ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT OF APPLICATION	Docket Number 31951-728.101

WHEREAS, the undersigned:

1. HUTCHINSON, John Howard
5948 Via Zurita
La Jolla, CA 92037

2. STEARNS, Brian Andrew
3339 32nd Street
San Diego, CA 92104

3. SCOTT, Jill Melissa
7049 Cantaberra Court
San Diego, CA 92129

4. TRUONG, Yen Pham
9175 Judicial Drive, #6407
San Diego, CA 92122

5. ROPPE, Jeffrey Roger
32182 Camino Guarda
Temecula, CA 92592

6. STOCK, Nicholas Simon
7087 Camino De Grazia No. 150
San Diego, CA 92111

(hereinafter "Inventor(s)")," have invented certain new and useful improvements in

N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

- ☐ for which a United States patent application is executed on even date herewith;
- ☒ for which Application No. 61/025,597 was filed on February 1, 2008 in the United States Patent Office;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the U.S. Receiving Office of the Patent Cooperation Treaty;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the ___ Patent Office; and/or
- ☐ for which an application was filed upon which a United States Patent issued on ___, as U.S. Patent No.

(hereinafter "Application(s)").

WHEREAS, Amira Pharmaceuticals, Inc., a corporation of the State of Delaware, having a place of business at 9535 ~~Waples~~ WAPLES Street, Suite 100, San Diego, CA 92121, (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s) and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection (hereinafter "Patent(s)") thereon granted in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee:

1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said Inventions, including the right to claim priority to said Inventions; (b) in and to all rights to all United States and corresponding non-United States patent applications and Patent(s), including those filed under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all Patent(s) granted on said Inventions in the United States, in any foreign country, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including each and every application filed and any and all Patent(s) granted on any application which is a divisional, substitution, continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); and (d) in and to each and every reissue, reexamination, or extensions of any of said Patent(s).

2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interference or other priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications therefor and any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventor(s) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the sole use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: Feb 14 08

John Howard HUTCHINSON

Date: 14 Feb 08

Jill Melissa SCOTT

Date: 14 FEB 2008

Jeffrey Roger ROPPE

Date: 14 Feb 2008

Brian Andrew STEARNS

Date: 14 Feb 2008

Yen Pham TRUONG

Date: Feb 14 2008

Nicholas Simon STOCK

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: FEB 14 2008

By: _____

Name: Pelpiboon Peppi PRASIT
Title: Chief Scientific Officer

TO:MICHAEL J. HOSTETLER, PH.D. COMPANY:650 PAGE MILL ROAD

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500492546A

MARCH 21, 2008

PTAS

MICHAEL J. HOSTETLER, PH.D.
650 PAGE MILL ROAD
WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
PALO ALTO, CA 94304

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 03/20/2008 REEL/FRAME: 020680/0464
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 31951-728.101

ASSIGNOR:
HUTCHINSON, JOHN HOWARD DOC DATE: 02/14/2008

ASSIGNOR:
STEARNS, BRIAN ANDREW DOC DATE: 02/14/2008

ASSIGNOR:
SCOTT, JILL MELISSA DOC DATE: 02/14/2008

ASSIGNOR:
TRUONG, YEN PHAM DOC DATE: 02/14/2008

ASSIGNOR:
ROPPE, JEFFREY ROGER DOC DATE: 02/14/2008

ASSIGNOR:
STOCK, NICHOLAS SIMON DOC DATE: 02/14/2008

020680/0464 PAGE 2

ASSIGNEE:
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.
9535 WAPLES STREET
SUITE 100
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

SERIAL NUMBER: 61025597 FILING DATE: 02/01/2008
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

ASSIGNMENT OF APPLICATION	Docket Number 31951-728.102

WHEREAS, the undersigned:

1. HUTCHINSON, John Howard
5948 Via Zurita
La Jolla, CA 92037

2. STEARNS, Brian Andrew
3339 32nd Street
San Diego, CA 92104

3. SCOTT, Jill Melissa
7049 Cantaberra Court
San Diego, CA 92129

4. TRUONG, Yen Pham
9175 Judicial Drive, #6407
San Diego, CA 92122

5. ROPPE, Jeffrey Roger
32182 Camino Guarda
Temecula, CA 92592

6. STOCK, Nicholas Simon
7087 Camino DeGrazia No. 150
San Diego, CA 92111

(hereinafter "Inventor(s)")," have invented certain new and useful improvements in

N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

- ☐ for which a United States patent application is executed on even date herewith;
- ☒ for which Application No. 61/110,496 was filed on October 31, 2008 in the United States Patent Office;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the U.S. Receiving Office of the Patent Cooperation Treaty;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the ___ Patent Office; and/or
- ☐ for which an application was filed upon which a United States Patent issued on ___, as U.S. Patent No.

(hereinafter "Application(s)").

WHEREAS, Amira Pharmaceuticals, Inc., a corporation of the State of Delaware, having a place of business at 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego, CA 92121, (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s) and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection (hereinafter "Patent(s)") thereon granted in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee:

1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said Inventions, including the right to claim priority to said Inventions; (b) in and to all rights to all United States and corresponding non-United States patent applications and Patent(s), including those filed under the Paris Convention for the Protection of Industrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all Patent(s) granted on said Inventions in the United States, in any foreign country, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including each and every application filed and any and all Patent(s) granted on any application which is a divisional, substitution, continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); and (d) in and to each and every reissue, reexamination, or extensions of any of said Patent(s).

2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, giving of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interference or other priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications therefor and any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and other legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventor(s) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the sole use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: Nov 13/08 John Howard HUTCHINSON

Date: 11/13/08 Brian Andrew STEARNS

Date: Nov 13/2008 Jill Melissa SCOTT

Date: 11/13/08 Yen Pham TRUONG

Date: 13-Nov-2008 Jeffrey Roger ROPPE

Date: 13-Nov-08 Nicholas Simon STOCK

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: 13 Nov 08

By: _____

Name: Petpiboon Peppi PRASIT
Title: Chief Scientific Officer

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 31951-728.102

WHEREAS, the undersigned:

1. ARRUDA, Jeannie M.
3611 Florida Street #4
San Diego CA 92104

2. SEIDERS, Thomas Jon
5257 Soledad Mountain Road
San Diego CA 92109

3. WANG, Bowei
10 Kirkview Circle
Westfield NJ 07090

4. VOLKOTS, Deborah
8212 Regents Rd. #204
San Diego CA 92122

(hereinafter "Inventor(s)")," have invented certain new and useful improvements in

N,N-Disubstituted Aminoalkylbiphenyl Antagonists of Prostaglandin D2 Receptors

- ☐ for which a United States patent application is executed on even date herewith;
- ☒ for which Application No. 61/110,496 was filed on October 31, 2008 in the United States Patent Office;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the U.S. Receiving Office of the Patent Cooperation Treaty;
- ☐ for which Application No. ___ was filed on ___ in the ___ Patent Office; and/or
- ☐ for which an application was filed upon which a United States Patent issued on ___, as U.S. Patent No.

(hereinafter "Application(s)").

WHEREAS, Amira Pharmaceuticals, Inc., a corporation of the state of Delaware, having a place of business at 9535 Waples Street, Sui 10[redacted]San Diego CA 92121, (hereinafter "Assignee"), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said Application(s) and the inventions disclosed therein, and in and to all embodiments of the inventions, heretofore conceived, made or discovered, whether jointly or severally, by said Inventor(s) (hereinafter collectively referred to as "Inventions"), and in and to any and all patents, inventor's certificates and other forms of protection (hereinafter "Patent(s)") thereon granted in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty.

NOW, THEREFORE, in consideration of good and valuable consideration acknowledged by said Inventor(s) to have been received in full from said Assignee:

1. Said Inventor(s) do hereby sell, assign, transfer and convey unto said Assignee the entire right, title and interest (a) in and to said Inventions, including the right to claim priority to said Inventions; (b) in and to all rights to all United States and corresponding non-United States patent applications and Patent(s), including those filed under the Paris Convention for the Protection o[redacted]lustrial Property, The Patent Cooperation Treaty or otherwise; (c) in and to any and all applications filed and any and all Patent(s) granted on said Inventions in the United States, in any foreign country, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, including each and every application filed and any and all Patent(s) granted on any application which is a divisional, substitution continuation, or continuation-in-part of any of said Application(s); and (d) in and to each and every reissue, reexamination, or extension of any of said Patent(s).

2. Said Inventor(s) hereby covenant and agree to cooperate with said Assignee to enable said Assignee to enjoy to the fullest extent the right, title and interest herein conveyed in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty. Such cooperation by said Inventor(s) shall include prompt production of pertinent facts and documents, gi[redacted]g of testimony, execution of petitions, oaths, specifications, declarations or other papers, and other assistance all to the extent deemed necessary or desirable by said Assignee (a) for perfecting in said Assignee the right, title and interest herein conveyed; (b) for prosecuting any applications covering said Inventions; (c) for filing and prosecuting substitute, divisional, continuing or additional applications covering said Inventions; (d) for filing and prosecuting applications for reissuance of any said Patent(s); (e) for interference or other priority proceedings involving said Inventions; and (f) for legal proceedings involving said Inventions and any applications therefor and any Patent(s) granted thereon, including without limitation reissues and reexaminations, opposition proceedings, cancellation proceedings, priority contests, public use proceedings, infringement actions and court actions; provided, however, that the expense incurred by said Inventor(s) in providing such cooperation shall be paid for by said Assignee.

3. The terms and covenants of this assignment shall inure to the benefit of said Assignee, its successors, assigns and oth[redacted]legal representatives, and shall be binding upon said Inventor(s), their respective heirs, legal representatives and assigns.

4. Said Inventor(s) hereby warrant and represent that they have not entered and will not enter into any assignment, contract, or understanding in conflict herewith.

5. Said Inventor(s) hereby request that any Patent(s) issuing in the United States, foreign countries, or under any international convention, agreement, protocol, or treaty, be issued in the name of the Assignee, or its successors and assigns, for the sol[redacted]use of said Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 31951-728.102

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: 10/16/2009 _____
Jeannie M. Arruda

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Jeannie M. Arruda (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in ~~his/her~~ authorized capacity, and that by ~~his/her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011
(Notary Seal)

Date: Oct 13 09 _____
Thomas Jon Seiders

State of California)
County of San Diego)

On October 13, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Thomas Jon Seiders (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/~~her~~ authorized capacity, and that by his/~~her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011
(Notary Seal)

Date: _____ _____
Bowei Wang

State/Commonwealth of _____)
County of _____)

On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared Bowei Wang (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

PATENT ASSIGNMENT	Docket Number 31951-728.102

IN WITNESS WHEREOF, said Inventor(s) have executed and delivered this instrument to said Assignee as of the dates written below:

Date: _____ _____
Jeannie M. Arruda

State of California)
County of San Diego)

On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared Jeannie M. Arruda (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

Date: _____ _____
Thomas Jon Seiders

State of California)
County of San Diego)

On _____ before me, _____ (Name/Title of Notary) personally appeared Thomas Jon Seiders (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

Date: 10/12/09 _____
Bowei Wang

State/Commonwealth of N.J.)
County of Union)

On Oct 12, 2009 before me, Sandra J. Clancy (Name/Title of Notary) personally appeared Bowei Wang (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in his/her authorized capacity, and that by his/her signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of _____ that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

(Notary Seal)

Signature: _____

SANDRA J. CLANCY
ID No. 2311388
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires Feb. 18, 2014

PATENT ASSIGNMENT | Docket Number 31951-728.102

Date: Oct 16, 2009 Deborah Volkots
Deborah Volkots

State of California)
County of San Diego)

On October 16, 2009 before me, CATHARINE STUHLER, NOTARY PUBLIC (Name/Title of Notary) personally appeared Deborah Volkots (Name of Signer) who proved to me on the basis of satisfactory evidence to be the person whose name is subscribed to the within instrument and acknowledged to me that s/he executed the same in ~~his/her~~ authorized capacity, and that by ~~his/her~~ signature on the instrument the person, or entity upon behalf of which the person acted, executed the instrument.

I certify under PENALTY OF PERJURY under the laws of the State/Commonwealth of California that the foregoing paragraph is true and correct.

WITNESS my hand and official seal.

Signature: Catharine Stuhler

CATHARINE STUHLER
Commission # 1755603
Notary Public - California
San Diego County
My Comm. Expires Aug 1, 2011

RECEIVED AND AGREED TO BY ASSIGNEE:

Date: 10-07-09

By:
Name: Pettpiboon Peppi Prasat
Title: Chief Scientific Officer

ECEIVED
NOV 17 2008
WILSON SONSINI
GOODRICH & ROSATI

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500704442A

NOVEMBER 14, 2008

PTAS

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1050

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 11/14/2008 REEL/FRAME: 021834/0756
NUMBER OF PAGES: 4

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 31951-728.102

ASSIGNOR:
HUTCHINSON, JOHN HOWARD DOC DATE: 11/13/2008

ASSIGNOR:
STEARNS, BRIAN ANDREW DOC DATE: 11/13/2008

ASSIGNOR:
SCOTT, JILL MELISSA DOC DATE: 11/13/2008

ASSIGNOR:
TRUONG, YEN PHAM DOC DATE: 11/13/2008

ASSIGNOR:
ROPPE, JEFFREY ROGER DOC DATE: 11/13/2008

ASSIGNOR:
STOCK, NICHOLAS SIMON DOC DATE: 11/13/2008

021834/0756 PAGE 2

ASSIGNEE:
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.
9535 WAPLES STREET
SUITE 100
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

SERIAL NUMBER: 61110496 FILING DATE:
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI COMPANY:650 PAGE MILL ROAD

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNDER SECRETARY OF COMMERCE FOR INTELLECTUAL PROPERTY AND
DIRECTOR OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

500998735A

OCTOBER 27, 2009

PTAS

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CA 94304-1050

UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
NOTICE OF RECORDATION OF ASSIGNMENT DOCUMENT

THE ENCLOSED DOCUMENT HAS BEEN RECORDED BY THE ASSIGNMENT DIVISION OF THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE. A COMPLETE MICROFILM COPY IS AVAILABLE AT THE ASSIGNMENT SEARCH ROOM ON THE REEL AND FRAME NUMBER REFERENCED BELOW.

PLEASE REVIEW ALL INFORMATION CONTAINED ON THIS NOTICE. THE INFORMATION CONTAINED ON THIS RECORDATION NOTICE REFLECTS THE DATA PRESENT IN THE PATENT AND TRADEMARK ASSIGNMENT SYSTEM. IF YOU SHOULD FIND ANY ERRORS OR HAVE QUESTIONS CONCERNING THIS NOTICE, YOU MAY CONTACT THE EMPLOYEE WHOSE NAME APPEARS ON THIS NOTICE AT 571-272-3350. PLEASE SEND REQUEST FOR CORRECTION TO: U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE, MAIL STOP: ASSIGNMENT SERVICES BRANCH, P.O. BOX 1450, ALEXANDRIA, VA 22313.

RECORDATION DATE: 10/27/2009 REEL/FRAME: 023428/0912
NUMBER OF PAGES: 6

BRIEF: ASSIGNMENT OF ASSIGNOR'S INTEREST (SEE DOCUMENT FOR DETAILS).
DOCKET NUMBER: 31951-728.102

ASSIGNOR:
ARRUDA, JEANNIE M. DOC DATE: 10/16/2009

ASSIGNOR:
SEIDERS, THOMAS JON DOC DATE: 10/13/2009

ASSIGNOR:
WANG, BOWEI DOC DATE: 10/12/2009

ASSIGNOR:
VOLKOTS, DEBORAH DOC DATE: 10/16/2009

ASSIGNEE:
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.
9535 WAPLES STREET
SUITE 100
SAN DIEGO, CALIFORNIA 92121

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI COMPANY:650 PAGE MILL ROAD

023428/0912 PAGE 2

SERIAL NUMBER: 61110496 FILING DATE: 10/31/2008
PATENT NUMBER: ISSUE DATE:
TITLE: N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

ASSIGNMENT SERVICES BRANCH
PUBLIC RECORDS DIVISION

446

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
13 August 2009 (13.08.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/099902 A1

(51) International Patent Classification:
C07C 235/34 (2006.01) *C07C 313/06* (2006.01)
C07C 237/10 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2009/032499

(22) International Filing Date:
29 January 2009 (29.01.2009)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/025,597 1 February 2008 (01.02.2008) US
61/110,496 31 October 2008 (31.10.2008) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 9535 Waples Street, Suite 100, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HUTCHINSON, John Howard** [US/US]; 5948 Via Zurita, La Jolla, California 92037 (US). **STEARNS, Brian Andrew** [US/US]; 3339 32nd Street, San Diego, California 92104 (US). **SCOTT, Jill Melissa** [US/US]; 456 Birmingham Drive, Cardiff, California 92007 (US). **TRUONG, Yen Pham** [US/US]; 9175 Judicial Drive, #6407, San Diego, California 92122 (US). **ROPPE, Jeffrey Roger** [US/US]; 32182 Camino Guarda, Temecula, California 92592 (US). **STOCK, Nicholas Simon** [GB/US]; 7087 Camino De Grazia, No 150, San Diego, California 92111 (US). **ARRUDA, Jeannie M.** [US/US]; 3611 Florida St. #4, San Diego, California 92104 (US). **SEIDERS, Thomas Jon** [US/US]; 5257 Soledad Mountain Road, San Diego, California 92109 (US). **WANG, Bowei** [US/US]; 5025 Manor Ridge Lane, San Diego, California 92130 (US). **VOLKOTS, Deborah** [US/US]; 8212 Regents Rd #204, San Diego, California 92122 (US).

(74) Agents: **WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI** et al.; 650 Page Mill Road, Palo Alto, California 94304 (US).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

WO 2009/099902 A1

447

(54) Title: *N,N*-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D_2 RECEPTORS

(57) Abstract: Described herein are compounds that are antagonists of PGD_2 receptors. Also described are pharmaceutical compositions and medicaments that include the compounds described herein that are antagonists of PGD_2 receptors. Also described herein are methods of using such antagonists of PGD_2 receptors, alone and in combination with other compounds, for treating respiratory, cardiovascular, and other PGD_2-dependent or PGD_2-mediated conditions or diseases.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/032499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 235/34(2006.01)i, C07C 237/10(2006.01)i, C07C 313/06(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 8 C07C, A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
e-KIPASS, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005-100298 A1(MERCK & CO., INC.) 27 October 2005 See abstract; formula II; tables 1-5; examples; claims 1-16	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	US 2002-0198251 A1(SUNDERMANN, B. ET AL.) 26 December 2002 See abstract; formula I; examples; claims 1-23	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	US 5239084 A(GUERRY, P. ET AL.) 24 August 1993 See abstract; general formula I; examples; claims 1-3	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	WO 2006-056854 A1(PFIZER PRODUCTS INC.) 01 June 2006 See abstract; formula I; examples; claims 1-15	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	WO 2006-014357 A1(MERCK & CO., INC.) 09 February 2006 See abstract; formula If, Ig, and Ih; examples	1-4, 49-51, 65-70, 79

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents,such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

448

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 JUNE 2009 (26.06.2009)	**29 JUNE 2009 (29.06.2009)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer KANG Young Jin Telephone No. 82-42-481-8391

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/032499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005-100298 A1	27.10.2005	AU 2005-233160 A1	27.10.2005
		CA 2562082 A1	27.10.2005
		CN 1942428 A	04.04.2007
		EP 1737811 A1	03.01.2007
		JP 2007-532651	15.11.2007
		US 2007-0225365 A1	27.09.2007
US 2002-0198251 A1	26.12.2002	AT 338021 T	15.09.2006
		AU 2000-64374 A1	05.03.2001
		AU 2000-64374 B2	05.03.2001
		AU 778596 B2	09.12.2004
		BR 0013316 A	16.07.2002
		CA 2380857 A1	15.02.2001
		CN 1245376 C	15.03.2006
		CN 1379755 A	13.11.2002
		CN 1800145 A	12.07.2006
		CZ 20020492 A3	15.05.2002
		DE 19937537 A1	08.03.2001
		DK 1202953 T3	27.12.2006
		EP 1202953 A2	08.05.2002
		EP 1202953 B1	30.08.2006
		ES 2270861 T3	16.04.2007
		HK 11046400 A1	04.04.2007
		HU 0202075 A2	28.12.2002
		HU 0202075 A3	28.03.2003
		IL 148058 D0	12.09.2002
		JP 2003-506426 T	18.02.2003
		KR 10-2002-0022100	23.03.2002
		PA 02001372 A	30.07.2002
		NO 20020610 A	02.04.2002
		NZ 517364 A	24.09.2004
		PL 353876 A1	01.12.2003
		RU 2259349 C2	27.08.2005
		SI 1202953 T1	28.02.2007
		SK 2032002 A3	04.06.2002
		US 2002-0198251 A1	26.12.2002
		US 6710080 B2	23.03.2004
		WO 01/10816 A2	15.02.2001
		ZA 200201917 A	17.02.2004
US 5239084 A	24.08.1993	AT 116964 T	15.01.1995
		AU 649684 B2	02.06.1994
		AU 7927591 A	02.01.1992
		CA 2044533 A1	30.12.1991
		DE 59104205 D1	23.02.1995
		DK 464465 T3	22.05.1995
		EP 0464465 A1	08.01.1992
		EP 0464465 B1	11.01.1995
		EP 0464465 A1	08.01.1992
		EP 0464465 B1	11.01.1995

449

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/032499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IE 66457 B1	27.12.1995
		IE 912283 A1	01.01.1992
		JP 04-230348	19.08.1992
		JP 4230348 A	19.08.1992
		JP 7068190 B	26.07.1995
		NZ 238672 A	23.12.1993
		US 5177067	05.01.1993
		US 5177067 A	05.01.1993
		ZA 9104809 A	25.03.1992
WO 2006-056854 A1	01.06.2006	AP 200703980 D0	30.06.2007
		AR 053784 A1	23.05.2007
		AU 2005-308584 A1	01.06.2006
		CA 2589322 A1	01.06.2006
		CN 101065366	31.10.2007
		EP 1817297 A1	15.08.2007
		JP 2008-520645	19.06.2008
		KR 20070069213 A	02.07.2007
		NL 1030486 A1	24.05.2006
		NL 1030486 C2	24.10.2006
		NO 20073025 A	20.08.2007
		UY 29222 A1	30.06.2006
WO 2006-014357 A1	09.02.2006	AR 049956 A1	20.09.2006
		AU 2005-270058 A1	09.02.2006
		AU 2005-270058 B2	09.02.2006
		AU 2005-270058 A1	09.02.2006
		CA 2570717 A1	09.02.2006
		CN 1980904 A	13.06.2007
		EP 1765793 A1	28.03.2007
		JP 2008-505120	21.02.2008
		KR 20070039523 A	12.04.2007
		NO 20070607 A	02.04.2007
		I2 99991 A	21.08.2008
		US 2008-0119476 A1	22.05.2008

450

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/099902
PCT/US2009/032499

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

SECOND AND SUPPLEMENTARY NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 03 June 2010 (03.06.2010)	
Applicant's or agent's file reference 31951-728602	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	29 January 2009 (29.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant: AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al

1. **ATTENTION**: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does not apply**, please see Form PCT/IB/308(First Notice) issued previously.

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
13 August 2009 (13.08.2009)

   AU, AZ, BY, CN, CO, DZ, EP, HU, KG, KP, KR, MD, MK, MY, MZ, NA, NG, PG, RU, SY, TM, US

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   AE, AG, AL, AM, AO, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BZ, CA, CH, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KM, KN, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LY, MA, ME, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, RS, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, TJ, TN, TR, TT, UA, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated or elected Office(s) listed above, the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **30 MONTHS** from the priority date.

   In practice, **time limits other than the 30-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated or elected Office(s) listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Dorothée Mülhausen

e-mail: pt01.pct@wipo.int

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/099902
PCT/US2009/032499

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

FIRST NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION (TO DESIGNATED OFFICES WHICH DO NOT APPLY THE 30 MONTH TIME LIMIT UNDER ARTICLE 22(1))

(PCT Rule 47.1(c))

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 03 September 2009 (03.09.2009)	
Applicant's or agent's file reference 31951-728602	**IMPORTANT NOTICE**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	29 January 2009 (29.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant: AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al

1. **ATTENTION**: For any designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002 (30 months from the priority date), **does apply**, please see Form PCT/IB/308(Second and Supplementary Notice) (to be issued promptly after the expiration of 28 months from the priority date).

2. Notice is hereby given that the following designated Office(s), for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, has/have requested that the communication of the international application, as provided for in Article 20, be effected under Rule 93*bis*.1. The International Bureau has effected that communication on the date indicated below:
13 August 2009 (13.08.2009)

   None

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(i), those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

3. The following designated Offices, for which the time limit under Article 22(1), as in force from 1 April 2002, **does not apply**, have not requested, as at the time of mailing of the present notice, that the communication of the international application be effected under Rule 93*bis*.1 :

   LU, TZ, UG

   In accordance with Rule 47.1(c-*bis*)(ii), those Offices accept the present notice as conclusive evidence that the Contracting State for which that Office acts as a designated Office does not require the furnishing, under Article 22, by the applicant of a copy of the international application.

4. **TIME LIMITS for entry into the national phase**

   For the designated Office(s) listed above, and unless a demand for international preliminary examination has been filed before the expiration of **19 months** from the priority date (see Article 39(1)), the applicable time limit for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph,** be **20 MONTHS** from the priority date.

   In practice, **time limits other than the 20-month time limit** will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain of the designated Offices listed above. For **regular updates on the applicable time limits** (20 or 21 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

   It is the applicant's **sole responsibility** to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Dorothée Mülhausen

e-mail: pt01.pct@wipo.int

452

PATENT COOPERATION TREATY

WO 2009/099902
PCT/US2009/032499

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
AVAILABILITY OF THE PUBLICATION
OF THE INTERNATIONAL APPLICATION

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*
13 August 2009 (13.08.2009)

Applicant's or agent's file reference
31951-728602

IMPORTANT NOTICE

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	29 January 2009 (29.01.2009)	01 February 2008 (01.02.2008)

Applicant
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau:

☑ has **published** the above-indicated international application on 13 August 2009 (13.08.2009) under No. WO 2009/099902

☐ has **republished** the above-indicated international application on under No. WO
For an explanation as to the reason for this republication of the international application, reference is made to INID codes (15), (48) or (88) (*as the case may be*) on the front page of the published international application.

A copy of the international application is available for viewing and downloading on WIPO's website at the following address: www.wipo.int/pctdb (in the appropriate field of the structured search, enter the PCT or WO number).

The applicant may also obtain a paper copy of the published international application from the International Bureau by sending an e-mail to patentscope@wipo.int or by submitting a written request to the contact details provided below.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Dorothée Mülhausen

e-mail: pt01.pct@wipo.int

453

Form PCT/IB/311 (January 2009)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
31951-728602		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	**29 JANUARY 2009 (29.01.2009)**	01 FEBRUARY 2008 (01.02.2008)

Applicant

AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al

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

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

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of :
      ☒ the international application in the language in which it was filed
      ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.
2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)
3. ☐ **Unity of invention is lacking** (See Box No. III)
4. With regard to the **title,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figure is to be published with the abstract.

454

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/032499

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 95-99
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 95-99 pertain to methods for treatment of the human or animal body by therapy, and thus relate to a subject matter which this international Searching Authority is not required, under Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-48, 52-64, 71-78, 80-99
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required addtional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

455

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2009/032499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 235/34(2006.01)i, C07C 237/10(2006.01)i, C07C 313/06(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 8 C07C, A61K

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

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

e-KIPASS, GOOGLE SCHOLAR

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005-100298 A1(MERCK & CO., INC.) 27 October 2005 See abstract; formula II; tables 1-5; examples; claims 1-16	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	US 2002-0198251 A1(SUNDERMANN, B. ET AL.) 26 December 2002 See abstract; formula I; examples; claims 1-23	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	US 5239084 A(GUERRY, P. ET AL.) 24 August 1993 See abstract; general formula I; examples; claims 1-3	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	WO 2006-056854 A1(PFIZER PRODUCTS INC.) 01 June 2006 See abstract; formula I; examples; claims 1-15	1-4, 49-51, 65-70, 79
A	WO 2006-014357 A1(MERCK & CO., INC.) 09 February 2006 See abstract; formula If, Ig, and Ih; examples	1-4, 49-51, 65-70, 79

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents,such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
26 JUNE 2009 (26.06.2009)	**29 JUNE 2009 (29.06.2009)**
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea Facsimile No. 82-42-472-7140	Authorized officer KANG Young Jin Telephone No. 82-42-481-8391

456

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2008)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/032499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005-100298 A1	27.10.2005	AU 2005-233160 A1	27.10.2005
		CA 2562082 A1	27.10.2005
		CN 1942428 A	04.04.2007
		EP 1737811 A1	03.01.2007
		JP 2007-532651	15.11.2007
		US 2007-0225365 A1	27.09.2007
US 2002-0198251 A1	26.12.2002	AT 338021 T	15.09.2006
		AU 2000-64374 A1	05.03.2001
		AU 2000-64374 B2	05.03.2001
		AU 778596 B2	09.12.2004
		BR 0013316 A	16.07.2002
		CA 2380857 A1	15.02.2001
		CN 1245376 C	15.03.2006
		CN 1379755 A	13.11.2002
		CN 1800145 A	12.07.2006
		CZ 20020492 A3	15.05.2002
		DE 19937537 A1	08.03.2001
		DK 1202953 T3	27.12.2006
		EP 1202953 A2	08.05.2002
		EP 1202953 B1	30.08.2006
		ES 2270861 T3	16.04.2007
		HK 11046400 A1	04.04.2007
		HU 0202075 A2	28.12.2002
		HU 0202075 A3	28.03.2003
		IL 148058 D0	12.09.2002
		JP 2003-506426 T	18.02.2003
		KR 10-2002-0022100	23.03.2002
		PA 02001372 A	30.07.2002
		NO 20020610 A	02.04.2002
		NZ 517364 A	24.09.2004
		PL 353876 A1	01.12.2003
		RU 2259349 C2	27.08.2005
		SI 1202953 T1	28.02.2007
		SK 2032002 A3	04.06.2002
		US 2002-0198251 A1	26.12.2002
		US 6710080 B2	23.03.2004
		WO 01/10816 A2	15.02.2001
		ZA 200201917 A	17.02.2004
US 5239084 A	24.08.1993	AT 116964 T	15.01.1995
		AU 649684 B2	02.06.1994
		AU 7927591 A	02.01.1992
		CA 2044533 A1	30.12.1991
		DE 59104205 D1	23.02.1995
		DK 464465 T3	22.05.1995
		EP 0464465 A1	08.01.1992
		EP 0464465 B1	11.01.1995
		EP 0464465 A1	08.01.1992
		EP 0464465 B1	11.01.1995

457

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/US2009/032499

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IE 66457 B1	27.12.1995
		IE 912283 A1	01.01.1992
		JP 04-230348	19.08.1992
		JP 4230348 A	19.08.1992
		JP 7068190 B	26.07.1995
		NZ 238672 A	23.12.1993
		US 5177067	05.01.1993
		US 5177067 A	05.01.1993
		ZA 9104809 A	25.03.1992
WO 2006-056854 A1	01.06.2006	AP 200703980 D0	30.06.2007
		AR 053784 A1	23.05.2007
		AU 2005-308584 A1	01.06.2006
		CA 2589322 A1	01.06.2006
		CN 101065366	31.10.2007
		EP 1817297 A1	15.08.2007
		JP 2008-520645	19.06.2008
		KR 20070069213 A	02.07.2007
		NL 1030486 A1	24.05.2006
		NL 1030486 C2	24.10.2006
		NO 20073025 A	20.08.2007
		UY 29222 A1	30.06.2006
WO 2006-014357 A1	09.02.2006	AR 049956 A1	20.09.2006
		AU 2005-270058 A1	09.02.2006
		AU 2005-270058 B2	09.02.2006
		AU 2005-270058 A1	09.02.2006
		CA 2570717 A1	09.02.2006
		CN 1980904 A	13.06.2007
		EP 1765793 A1	28.03.2007
		JP 2008-505120	21.02.2008
		KR 20070039523 A	12.04.2007
		NO 20070607 A	02.04.2007
		IZ 99991 A	21.08.2008
		US 2008-0119476 A1	22.05.2008

458

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI

650 PAGE MILL ROAD PALO ALTO CA 94304 USA

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF SEARCH COPY

(PCT Rule 25.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	23 MARCH 2009 (23.03.2009)
Applicant's or agent's file reference: 31951-728602	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US2009/032499	**29 JANUARY 2009 (29.01.2009)**	01 FEBRUARY 2008 (01.02.2008)

Applicant

AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al

1. **Where the International Searching Authority and the receiving Office are not the same Office:**
The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received by this International Searching Authority on the date indicated below.

Where the International Searching Authority and the receiving Office are the same Office:
The applicant is hereby notified that the search copy of the international application was received on the date indicated below.

13 FEBRUARY 2009 (13.02.2009) (*date of receipt*).

2. ☐ The search copy was accompanied by a nucleotide and/or amino acid sequence listing or tables related thereto in electronic form.

3. ☐ The search copy contained a nucleotide and/or amino acid sequence listing or tables related thereto in electronic form.

4. **Time limit for establishment of international search report and written opinion of the International Searching Authority**
The applicant is informed that the time limit for establishing the international search report and the written opinion of the International Searching Authority is three months from the date of receipt indicated above or nine months from the priority date, whichever time limit expires later (Rules 42.1 and 43bis.1(a)).

5. A copy of this notification has been sent to the International Bureau and, where the first sentence of paragraph 1 applies, to the receiving Office.

Name and mailing address of the ISA/KR	Authorized officer
Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon, 139 Seonsa-ro, Seo-gu, Daejeon 302-701, Republic of Korea	COMMISSIONER
Facsimile No. 82-42-472-7140	Telephone No. 82-42-481-5762

459

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2009/032499

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)* 23 February 2009 (23.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference 31951-728602	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US2009/032499	International filing date *(day/month/year)* 29 January 2009 (29.01.2009)
International publication date *(day/month/year)* **Not yet published**	Priority date *(day/month/year)* 01 February 2008 (01.02.2008)
Applicant AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. *(If applicable)* The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote **a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau** under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

3. *(If applicable)***An asterisk (*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes **a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b)** (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
01 February 2008 (01.02.2008)	61/025,597	US	06 February 2009 (06.02.2009)
31 October 2008 (31.10.2008)	61/110,496	US	06 February 2009 (06.02.2009)

460

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Dorothée Mülhausen
e-mail PT01.PCT@WIPO.INT
Telephone No. +41 22 338 74 01

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2009/032499

ADVANCE E-MAIL

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 Page Mill Road
Palo Alto, California 94304
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing *(day/month/year)*	IMPORTANT NOTIFICATION
20 February 2009 (20.02.2009)	
Applicant's or agent's file reference	International application No.
31951-728602	PCT/US2009/032499

The applicant is hereby **notified** that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

AMIRA PHARMACEUTICALS, INC. (for all designated States except US)
HUTCHINSON, John Howard et al (for US)

International filing date: 29 January 2009 (29.01.2009)

Priority date(s) claimed: 01 February 2008 (01.02.2008)
31 October 2008 (31.10.2008)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau: 06 February 2009 (06.02.2009)

List of designated Offices:

AP: BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR
OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

ATTENTION: The applicant should carefully check the data appearing in this notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau. **In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex**, relating to:

- time limits for entry into the national phase - **see updated important information (as of April 2002)**
- requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

461

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 87 40

Authorized officer
Bellour Veronique
e-mail pt01.pct@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 74 01

ANNEX TO FORM PCT/IB/301

International application No.
PCT/US2009/032499

INFORMATION ON ENTERING THE NATIONAL PHASE

The applicant is reminded that the **"national phase" must be entered** before each of the designated Offices indicated on the cover sheet of this notification by paying national fees and furnishing translations, as prescribed by Articles 22 and 39 and the applicable national laws. In addition, the applicant may also have to comply with **other special requirements** applicable in certain Offices. It is the **applicant's responsibility** to ensure that the necessary steps to enter the national phase are taken in a timely fashion. Most Offices do not issue reminders to applicants in connection with the entry into the national phase.

The **applicable time limit** for entering the national phase will, **subject to what is said in the following paragraph**, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date (see Article 39(1)), but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, **time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time**, in respect of certain designated or elected Offices. For **regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit)**, Office by Office, refer to the *PCT Gazette* ("Section IV" part published on a weekly basis), to the *PCT Newsletter* (on a monthly basis) and to the relevant National Chapters in Volume II of the *PCT Applicant's Guide* (the paper version of which is updated usually twice a year and the Internet version of which is updated usually on a weekly basis). Finally, a cumulative table of all applicable time limits for entering the national phase is available from WIPO's Internet site, via links from various pages of the site, including those of the *Gazette*, *Newsletter* and *Guide*, at http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Information about the requirements for **filing a demand for international preliminary examination** is set out in the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

REQUIREMENTS REGARDING PRIORITY DOCUMENTS

For applicants who have not yet complied with the requirements regarding priority documents, the following is recalled.

Where the priority of an earlier national, regional or international application is claimed, the applicant must submit a copy of the said earlier application, certified by the authority with which it was filed ("the priority document") to the receiving Office (which will transmit it to the International Bureau) or directly to the International Bureau, before the expiration of 16 months from the priority date, provided that any such priority document may still be submitted to the International Bureau before the date of international publication of the international application, in which case that document will be considered to have been received by the International Bureau on the last day of the 16-month time limit (Rule 17.1(a)).

Where the priority document is issued by the receiving Office, the applicant may, instead of submitting the priority document, request the receiving Office to prepare and transmit the priority document to the International Bureau. Such request must be made before the expiration of the 16-month time limit and may be subjected by the receiving Office to the payment of a fee (Rule 17.1(b)).

If the priority document concerned is not submitted to the International Bureau and if the request to the receiving Office to prepare and transmit the priority document has not been made (and the corresponding fee, if any, paid) within the applicable time limit indicated under the preceding paragraphs, any designated State may disregard the priority claim, provided that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances (Rule 17.1(c)).

Where several priorities are claimed, the priority date to be considered for the purposes of computing the 16-month time limit (and all other PCT time limits) is the filing date of the earliest application whose priority is claimed (Article 2(xi)(b)).

462

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

To:
WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

Confirmation No: 1129

PCT

NOTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION NUMBER AND OF THE INTERNATIONAL FILING DATE

(PCT Rule 20.2(c))

Date of mailing *(day/month/year)*	09 Feb 2009
Applicant's or agent's file reference: 31951-728602	**IMPORTANT NOTIFICATION**

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	29 Jan 2009	01 Feb 2008

Applicant
AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.

Title of the invention
N,N-DISUBSTITUTED AMINOALKYLBIPHENYL ANTAGONISTS OF PROSTAGLANDIN D2 RECEPTORS

1. The applicant is hereby notified that the international application has been accorded the international application number and the international filing date indicated above.

2. The applicant is further notified that the record copy of the international application:

☒ was transmitted to the International Bureau on 09 Feb 2009 .

☐ has not yet been transmitted to the International Bureau for the reason indicated below and a copy of this notification has been sent to the International Bureau*:

☐ because the necessary national security clearance has not yet been obtained.

☐ because *(reason to be specified)*:

* The International Bureau monitors the transmittal of the record copy by the receiving Office and will notify the applicant (with Form PCT/IB/301) of its receipt. Should the record copy not have been received by the expiration of 14 months from the priority date, the International Bureau will notify the applicant (Rule 22.1(c)).

3. FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE INFORMATION Completed by: LT

☐ Additional license for foreign transmittal not required. This subject matter is covered by a license already granted or the equivalent U.S. national application. Refer to that license for information concerning its scope.

☐ License for foreign transmittal not required. 37 CFR. 5.11(e)(1) or 37 CFR 5.11(e)(2). However, a license may be required for additional subject matter. See 37 CFR 5.15(b).

☒ Foreign transmittal license granted. 35 U.S.C. 184; 37 CFR 5.11 on 03 Feb 2009 (date) :

☐ 37 CFR 5.15(a) ☒ 37 CFR 5.15(b)

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450	LaShonnah Tyson
Facsimile No. 571-273-3201	Telephone No. (703)-308-9290 EX136

Form PCT/RO/105 (July 2008)

463

PATENT COOPERATION TREATY

From the RECEIVING OFFICE

To:

WILSON SONSINI GOODRICH & ROSATI
650 PAGE MILL ROAD
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

PCT

NOTIFICATION CONCERNING PAYMENT OF PRESCRIBED FEES

(PCT Rules 12bis.1(c), 14, 15 and 16 and Administrative Instructions, Sections 102*bis*(c), 304, 323(b), 707(b) and 803)

Date of mailing *(day/month/year)*	09 Feb 2009
Applicant's or agent's file reference: 31951-728602	PAYMENT DUE: see item 3 for time limits

International application No.	International filing date/Date of receipt *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2009/032499	29 Jan 2009	01 Feb 2008

Applicant: AMIRA PHARMACEUTICALS, INC.

1. The applicant is hereby notified that this receiving Office has received:

☒ the payment of all the prescribed fees, and ☐ an overpayment, which will be refunded in due course.

☐ no or insufficient payment of the prescribed fees and the applicant is hereby invited to pay the balance due, as summarized under item 2, within the time limit(s) indicated under item 3.

2. Fees and payment calculation:

7,197.00	–	7,197.00	=	0.00
Total fees payable		Amount paid		Balance

☐ The details of the calculation are given in the Annex.

3. Time limit(s) for payment and amount(s) payable (Rules 14.1, 15.4 and 16.1(f)):

☐ within ONE MONTH from the date of receipt of the international application (for the transmittal fee (if any), the search fee and the international filing fee). The amount payable for each fee is the amount applicable on the date of receipt of the international application.

☐ within 16 MONTHS from the priority date (only for the fee for priority document). The applicant's attention is drawn to the fact that the request made by the applicant under Rule 17.1(b) will be considered not to have been made unless the fee is paid within that time limit.

4. Additional observations *(if necessary)*:

☐ The search copy will not be transmitted to the International Searching Authority until the search fee is paid (therefore the start of the international search will be delayed) (Rule 23.1(a) and (b)).

464

Name and mailing address of the receiving Office	Authorized officer
Mail Stop PCT, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450	LaShonnah Tyson
Facsimile No. 571-273-3201	Telephone No. (703)-308-9290 EX136

Form PCT/RO/102 (July 2008)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-091359- -00000-0000

Fecha: 2010-07-27 15:23:46 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 464

)NES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODE

:6/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

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

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D` ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
AMIRA PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA		
	Radicación No.	10 091359
	Solicitud internacional	PCT/US2009/032499
	Fecha inicio fase nacional	01/09/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	13088

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

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 OCT. 2010
adpa11