

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Q P

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

11-58452

54. TÍTULO AGONISTAS DEL RECEPTOR GPR120 DE ARILO Y USOS DE LOS MISMOS.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 231/12

71. SOLICITANTE METABOLEX, INC.

DOMICILIO California, Estados Unidos de América

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____

8.06.11
9-06-2011

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

☒

☒

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. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número **41.654.882**
TP **20824 CSJ**

7 Clasificación Internacional (51) C07D 231/12

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

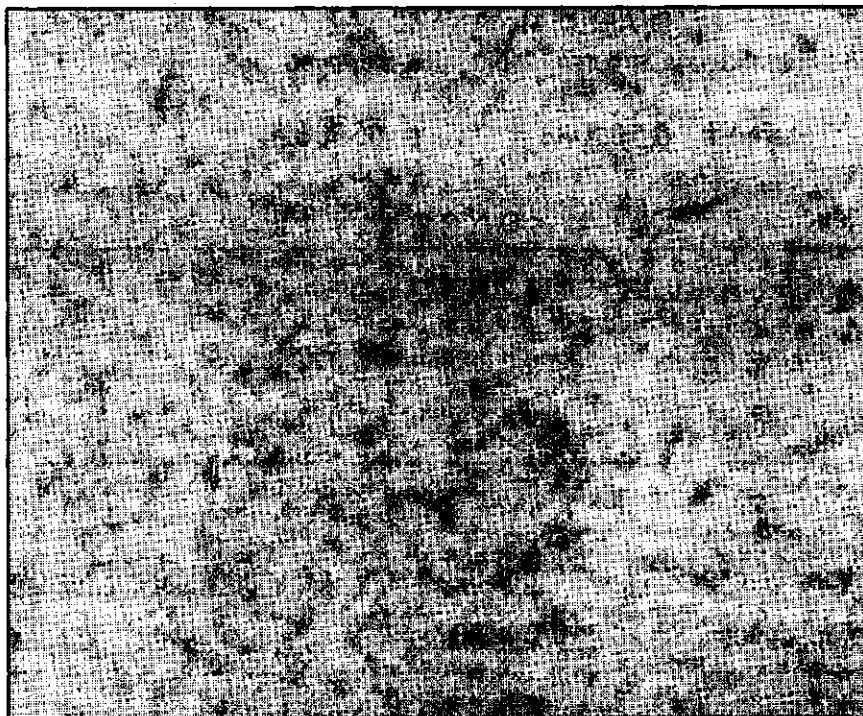
21 de octubre de 2006

(31) Número de Solicitud

61/107.314

- ☒ 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
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, 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 depósito 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
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicitud la concesión de la patente

NOMBRE DEL INVENTOR: *[Firma]*

FECHA: *[Firma]*

T.P. 20824

ANEXO

INVENTORES

1.) MA, Jingyuan

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

2.) NOVACK, Aaron

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

3.) NASHASHIBI, Imad

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

4.) PHAM, Phuongly

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

5.) RABBAT, Christopher, J.

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

6.) SONG, Jiangao

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

7.) SHI, Dong, Fang

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

8.) ZHAO, Zuchun

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

9.) CHOI, Yun-Jung

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

10.) CHEN, Xin

(C/o Metabolex, Inc, 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545, Estados Unidos de América);

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0035986

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	3 PROC. REGISTRO DE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	728.000.00	728.000.00
				\$728.000.00

SON: **SETECIENTOS VEINTIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058452-00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:56:33 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 254

3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Líneas: 018000-010165 Call Center: (571) 8513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:28

p-2902

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036067

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	1611 TASA ANUAL AÑOS 4 a 8 PARA MANTENIMIENTO DE PATENTE DE	301.000.00	301.000.00
				\$301.000.00

SON: **TRESCIENTOS UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058452- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:56:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 254

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-010165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:31

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0036233

Bogotá D.C., Abril 15 de 2011 - 18:03:59

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431342063	15/04/2011	108.185.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-058452- -00000-0000

Fecha: 2011-05-12 14:56:33
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 378 FASE NACIONAL I
Folios: 254

S

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 08 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-610165 Call Center: (571) 6513240

Abril 15 de 2011 - 18:06:36

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0027078

Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 07:06:52

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325077546	23/03/2011	95.510.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LINDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-058452- -00000-0000

Fecha: 2011-06-12 14:56:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Follos: 254

6

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-010165 Call Center: (571) 8513240

Marzo 25 de 2011 - 07:07:28

RESUMEN DE LA INVENCION

Se proporcionan agonistas GPR120 de arilo. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de enfermedades metabólicas, incluyendo diabetes tipo II y enfermedades asociadas con control
5 glicémico pobre.

λ

AGONISTAS DEL RECEPTOR GPR120 DE ARILO Y USOS DE LOS MISMOS

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos agonistas
5 GPR120 de arilo, que son útiles para el tratamiento de
enfermedades metabólicas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La diabetes mellitus puede dividirse en dos síndromes
10 clínicos, diabetes mellitus tipo I y tipo II. La diabetes tipo I,
o diabetes mellitus dependiente de insulina, es una enfermedad
autoinmunitaria crónica caracterizada por la pérdida extensa de
células beta en los islotes pancreáticos de Langerhans (de aquí
en adelante referidas como "células de islote pancreáticas" o
15 "células de islote"), que producen insulina. Ya que estas células
se destruyen progresivamente, la cantidad de insulina secretada
disminuye, eventualmente llevando a hiperglicemia (nivel
anormalmente alto de glucosa en la sangre) cuando la cantidad
secretada cae debajo del nivel requerido para euglicemia (nivel
20 de glucosa en la sangre normal). Aunque el disparador exacto para
esta respuesta inmunitaria no se conoce, los pacientes con
diabetes tipo I tienen niveles altos de anticuerpos contra
células beta pancreáticas (de aquí en adelante "células beta").
Sin embargo, no todos los pacientes con niveles altos de estos
25 anticuerpos desarrollan diabetes tipo I.

La diabetes tipo II, o diabetes mellitus no dependiente de
insulina, se desarrolla cuando las células de músculo, de grasa e
hígado fallan en responder normalmente a la insulina. Esta

insuficiencia para responder (llamada resistencia a la insulina) puede ser debido a números reducidos de receptores de insulina en estas células, o una disfunción de las trayectorias de señalización dentro de las células, o ambas. Las células beta inicialmente se compensan para esta resistencia de insulina al incrementar su salida de insulina. Con el paso del tiempo, estas células se vuelven incapaces de producir suficiente insulina para mantener los niveles de glucosa normales, lo que indica el progreso de la diabetes tipo II (Kahn SE, *Am J Med* (2000) 108 Suppl 6a, 2S-8S).

La hiperglicemia en ayuno que caracteriza la diabetes tipo II ocurre como una consecuencia de las lesiones combinadas de resistencia a la insulina y disfunción de células beta. El defecto de las células beta tiene dos componentes: el primer componente, una elevación de la liberación de insulina basal (que ocurre en presencia de concentraciones de glucosa no estimuladas, bajas), se observa en etapas pre-diabéticas resistentes a la insulina, obesas así como en diabetes tipo II. El segundo componente es una insuficiencia para incrementar la liberación de insulina arriba de la salida basal ya elevada en respuesta a una estimulación hiperglicémica. Esta lesión está ausente en prediabetes y parece definir la transición de los estados de resistencia a la insulina normo-glicémicos para acotar a la diabetes. No existe actualmente cura para la diabetes. Los tratamientos convencionales para diabetes son muy limitados, y se enfocan en intentar controlar los niveles de glucosa en la sangre con objeto de minimizar o retardar las complicaciones. Los tratamientos actuales se dirigen ya sea a la resistencia de

insulina (metformina, tiazolidindionas ("TZD", por sus siglas en inglés)), o liberación de insulina de la célula beta (sulfonilureas, exanatida). Las sulfonilureas, y otros compuestos que actúan al despolarizar las células beta, tienen el efecto colateral de hipoglicemia ya que provocan secreción de la insulina independiente de los niveles de glucosa circulantes. Un fármaco aprobado, Byetta (exanatida) estimula la secreción de insulina sólo en la presencia de glucosa alta, pero no está disponible oralmente y debe inyectarse. Januvia (sitagliptina) es otro fármaco recientemente aprobado que incrementa los niveles sanguíneos de hormonas de incretina, que pueden incrementar la secreción de insulina, reducir la secreción de glucagón y tener otros efectos menores bien caracterizados. Sin embargo, Januvia y otros inhibidores de dipeptidil peptidasas IV también pueden influenciar los niveles en tejidos de otras hormonas y péptidos, y las consecuencias a larga duración de este efecto más amplio no se han investigado completamente. Existe una necesidad no satisfecha para fármacos orales que estimulen la secreción de insulina en una manera dependiente de glucosa.

La resistencia a la insulina progresiva y pérdida de células beta pancreáticas que secretan insulina son características primarias de diabetes tipo II. Normalmente, una disminución en la sensibilidad de insulina del músculo y grasa se compensa por incrementos en la secreción de insulina de la célula beta. Sin embargo, la pérdida de la masa y función de células beta resultan en insuficiencia de insulina y diabetes (Kahn BB, *Cell* 92:593-596, 1998; Cavaghan MK, et al, *J Clin Invest* 106:329-333, 2000; Saltiel AR, *Cell* 104:517-529, 2001; Prentki M and Nolan CJ, *J*

Clin Invest 116:1802-1812 (2006); y Kahn SE, *J Clin Endocrinol Metab* 86:4047-4058, 2001). La hiperglicemia acelera además la disminución en la función de las células beta (UKPDS Group, *JAMA* 281:2005-2012, 1999; Levy J, et al., *Diabetes Med* 15:290-296, 1998; y Zhou YP, et al., *J Biol Chem* 278:51316-23, 2003). Varios de los genes en los cuales la variación alélica se asocia con un riesgo incrementado de diabetes tipo II están selectivamente expresados en la célula beta (Bell GI and Polonsky KS, *Nature* 414:788-791 (2001); Saxena R, et al., *Science* (2007) Abril 26; y Valgerdur Steinhorsdottir, et al., *Nature Genetics* (2007) Abril 26).

La secreción de insulina de las células beta de islotes pancreáticos se produce por niveles incrementados de glucosa en la sangre. La glucosa se toma en la célula beta principalmente por la célula beta y GLUT2, un transportador selectivo del hígado (Thorens B, *Mol Membr Biol* Octubre-Diciembre de 2001; 18(4):265-73). Una vez dentro de la célula, la glucosa es fosforilada por glucocinasa, que es el sensor de glucosa primario en la célula beta ya que cataliza la etapa limitada de velocidad irreversible para el metabolismo de glucosa (Matschinsky FM, *Curr Diab Rep* Junio de 2005; 5(3):171-6). La velocidad de producción de glucosa-6-fosfato por glucocinasa es dependiente de la concentración de glucosa alrededor de la célula beta, y por lo tanto esta enzima se permite para una relación directa entre el nivel de glucosa en la sangre y la velocidad general de oxidación de glucosa por la célula. Las mutaciones en glucocinasa producen anormalidades en la secreción de insulina dependiente de glucosa en humanos que da evidencia adicional de que este miembro de la

familia de hexocinasa juega un papel importante en la respuesta de islote a glucosa (Gloyn AL, et al, *J Biol Chem* 8 de Abril de 2005; 280(14):14105-13, Epub 25 de Enero de 2005). Los activadores de molécula pequeña de glucocinasa potencian la secreción de insulina y pueden proporcionar una ruta para explotación terapéutica del papel de esta enzima (Guertin KR and Grimsby J, *Curr Med Chem* 2006; 13(15):1839-43; y Matschinsky FM, et al., *Diabetes* Enero 2006; 55(1):1-12) en diabetes. El metabolismo de glucosa por medio de glicolisis y fosforilación oxidante de la mitocondria finalmente resultan en producción de ATP, y la cantidad de ATP producida en una célula beta se relaciona directamente con la concentración de glucosa a la cual la célula beta se expone.

La secreción de insulina dependiente de glucosa de la célula beta es dependiente de numerosos neurotransmisores y hormonas de transmisión sanguínea, así como local, factores de intra-islote. La activación del SNC de la inervación vagal del islote puede llevar a la liberación de moléculas pequeñas tales como acetilcolina y péptidos tales como polipéptido intestinal vasoactivo (VIP, por sus siglas en inglés), péptido que libera gastrina (GRP, por sus siglas en inglés) y Péptido que Activa la Adenilato Ciclasa de la Pituitaria (PACAP, por sus siglas en inglés). La activación de acetilcolina de fosfolipasa C a través del receptor muscarínico GPCR M3 acoplado a $G_{\alpha q}$ lleva a la liberación de Ca^{2+} de reservas intracelulares (Gilon P and Henquin JC, *Endocr Rev* Octubre 2001; 22(5):565-604). Los agonistas colinérgicos también llevan a una despolarización sutil de membrana de plasma dependiente de Na^+ que puede trabajar

conjuntamente con la despolarización iniciada por glucosa para potenciar la liberación de insulina (Gilon P and Henquin JC, *Endocr Rev* Octubre de 2001; 22(5):565-604). El VIP y PACAP cada uno se enlazan a un conjunto traslapado de GPCR acoplados a G_α (PAC1, VIPR1, y VIPR2) en la célula beta que lleva a la estimulación de adenilato ciclasa y un incremento en cAMP intracelular (Filipsson K, et al., *Diabetes* Septiembre 2001; 50(9): 1959-69; Yamada H, et al., *Regul Pept* 15 de Diciembre de 2004; 123(1-3):147-53; y Qader SS, et al., *Am J Physiol Endocrinol Metab* Mayo de 2007; 292(5):E1447-55).

Las hormonas de incretina tales como Péptido 1 tipo Glucagón (GLP-1, por sus siglas en inglés) y Polipéptido Insulinotrópico dependiente de Glucosa (GIP, por sus siglas en inglés, también conocido como Polipéptido Inhibidor Gástrico) también unen a receptores GPCR acoplados a $G_{\alpha s}$ específicos en la superficie de células de islote, incluyendo células beta, y elevando el cAMP intracelular (Drucker DJ, *J Clin Invest* Enero de 2007; 117(1):24-32). Aunque los receptores para estas hormonas se presentan en otras células y tejidos, la suma general de efectos de estos péptidos parece ser benéfica para controlar el metabolismo de glucosa en el organismo (Hansotia T, et al., *J Clin Invest* Enero 2007; 117(1):143-52, Epub 21 de Diciembre de 2006). El GIP y GLP-1 se producen y secretan de células K y L intestinales, respectivamente, y estas hormonas de péptido se liberan en respuesta a las comidas tanto por acción directa de nutrientes en el lumen del intestino como por estimulación neuronal que resulta de la ingestión alimenticia. El GIP y GLP-1 tienen vidas medias cortas en la circulación humana debido a la acción de la proteasa

de dipeptidil-peptidasa IV (DPPIV, por sus siglas en inglés), y los inhibidores de esta proteasa pueden disminuir la glucosa en la sangre debido a su capacidad para elevar los niveles de formas activas de los péptidos de incretina. La disminución de glucosa
5 que puede obtenerse con inhibidores DPPIV, sin embargo, es un tanto limitada ya que estos fármacos son dependientes de la liberación endógena de las hormonas de incretina. Los péptidos (por ejemplo, exanatida (Byetta)) y conjugados de péptido que unen a los receptores GIP o GLP-1 pero son resistentes al
10 desdoblamiento de proteasa en el suero también pueden disminuir la glucosa en la sangre sustancialmente (Gonzalez C, et al., *Expert Opin Investig Drugs* Agosto de 2006; 15(8):887-95), pero estos imitadores de incretina pueden inyectarse y tienden a inducir una velocidad alta de náusea y por lo tanto no son
15 terapias ideales para uso general en la población diabética de tipo II. El éxito clínico de los inhibidores DPPIV e imitadores de incretina, aunque lejos de lo ideal, apuntan a la utilidad potencial de compuestos que incrementen la actividad de incretina en la sangre. Algunos estudios han indicado que la reactividad de
20 célula beta a GIP se disminuye en la diabetes tipo II (Nauck MA, et al., *J Clin Invest* 91:301-307 (1993); y Elahi D, et al., *Regul Pept* 51:63- 74 (1994)). La restauración de esta reactividad (Meneilly GS, et al., *Diabetes Care* Enero de 1993; 16(1): 110-4) puede ser una forma prometedora para mejorar la función de célula
25 beta in vivo.

Ya que la actividad de incretina incrementada tiene un efecto positivo en la secreción de insulina dependiente de glucosa y tal vez otros mecanismos que llevan a glucosa

disminuida en la sangre, también es de interés explorar enfoques terapéuticos para incrementar la liberación de incretina de células K y L intestinales. La secreción de GLP-1 parece atenuarse en diabetes tipo II (VilSBoll T, et al., *Diabetes* 50:609-613), así al mejorar la liberación de incretina puede aliviarse este componente de desregulación metabólica. Los nutrientes tales como glucosa y grasa en el lumen del intestino provocan secreción de incretina por interacción con receptores apicales (VilSBoll T, et al., *Diabetes* 50:609-613). La liberación de GLP-1 y GIP también puede resultar de estimulación neuronal; la acetilcolina y GRP pueden potenciar la liberación de incretina en una manera tal vez análoga a los efectos de estos neurotransmisores en la célula beta con respecto a la secreción de insulina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* Julio de 2006; 1070:10-26; y Reimann F, et al., *Diabetes* Diciembre de 2006; 55(Suppl 2):S78-S85). La somatostatina, leptina y ácidos grasos libres también parecen modular la secreción de incretina (Brubaker P, *Ann N Y Acad Sci* Julio de 2006; 1070:10-26; y Reimann F, et al., *Diabetes* diciembre de 2006; 55(Suppl 2):S78-S85). A la fecha, sin embargo, no parece ser una forma para impactar selectivamente estas trayectorias para promover la secreción de incretina para beneficio terapéutico. Existe una necesidad para fármacos orales que estimulen la secreción de incretina en el tratamiento de diabetes.

Las incretinas también pueden incrementar la velocidad de la proliferación de células beta y disminuir las velocidades apoptóticas de células beta en modelos de animal (Farilla L, et al., *Endocrinology* Noviembre de 2002; 143(11):4397-408) e islotes

humanos *in vitro* (Farilla L, et al., *Endocrinology* Diciembre de 2003; 144(12):5149-58). El resultado neto de estos cambios es un incremento en el número de células beta y masa de islote, y esto debiera contemplar una capacidad secretora incrementada de insulina, que es otro propósito deseado de terapias anti-diabéticas. El GLP-1 también ha demostrado proteger islotes de los efectos destructivos de agentes tales como estreptozotocina al bloquear la apoptosis (Li Y, et al., *J Biol Chem* 3 de enero de 2003; 278(1):471-8). La ciclina D1, un regulador clave de la progresión a través del ciclo celular, se sobre-regula por GLP-1, y otros agentes que incrementan la actividad cAMP y PKA también tienen un efecto similar (Friedrichsen BN, et al., *J Endocrinol* Marzo de 2006; 188(3):481-92; y Kim MJ, et al., *J Endocrinol* Marzo de 2006; 188(3):623-33). La transcripción incrementada del gen D1 de ciclina ocurre en respuesta a la fosforilación PKA de factores de transcripción CREB (enlace de elemento a la respuesta cAMP) (Hussain MA, et al., *Mol Cell Biol* Octubre de 2006; 26(20):7747-59). Existe una necesidad para fármacos orales que incrementen el número de célula beta y masa de islote en el tratamiento de diabetes.

Los receptores acoplados a la proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés) son receptores de superficie celular que juegan un papel fisiológico importante al transducir y amplificar señales extra-celulares tales como hormonas, factores de crecimiento, neurotransmisores y sustancias fisiológicamente activas. Los GPCR se asocian con cambios en concentración de Ca^{2+} intracelular así como incrementos en la concentración intracelular de inositol 1,4,5-trifosfato (IP3). Estos segundos

mensajeros sirven para focalizar los eventos de transducción de señal y estimular otras trayectorias. Por lo tanto, los GPCR son clases objetivo terapéuticamente importantes en la industria farmacéutica.

5 El GPR120 es un GPCR para ácidos grasos libres (FFA, por sus siglas en inglés) de cadena larga no saturados y está altamente expresado en el pulmón, intestino, adipocitos y células del sabor así como en las líneas celulares de enteroendocrina tales como STC-1 y GLUTag (Hirasawa et al., *Nature Medicine* Enero de 2005; 10 11: 90-94; y Iakoubov et al., *Endocrinology* Marzo de 2007; 148(3): 1089-1098; y Katsuma et al., *J. Biol. Chem.* Mayo de 2005; 280:19507-19515; Matsumura et al., *Biomed. Res.* Febrero de 2007; 28(1) 49-55). La estimulación de GPR120 por FFAs incrementa la liberación de Ca^{2+} de reservas intracelulares lo que indica que 15 GPR120 es un receptor acoplado a $G_{\alpha q}$. El GPR120 media el efecto de ácidos grasos libres de cadena larga no saturados al estimular la secreción de GLP-1 y colecistoquinina (CCK, por sus siglas en inglés), incrementar la insulina de plasma, activación de la cascada de cinasa regulada por señal extracelular (ERK, por sus 20 siglas en inglés), proliferación de células β pancreáticas, inhibición de apoptosis y adipogénesis inducida por privación de suero (Katsuma et al., *J. Biol. Chem.* Mayo de 2005; 280:19507-19515; y Rayasam et al., *Expert Opin. Ther. Targets* Mayo de 2007; 11(5): 661-671; y Tanaka et al., *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* Junio de 2008; 377(4-6):515-22; y Gotoh et al., 25 *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Marzo de 2007; 354(2): 591-597).

Los ácidos grasos libres se han demostrado como ligandos para GPCR huérfanos recientemente identificados (Rayasam et al.,

Expert Opin Ther Targets Mayo de 2007; 11(5):661-671). El GPR120 comparte la especificidad del ligando con otros receptores de ácido graso y existe una necesidad para el desarrollo de agentes de molécula pequeños que sean moduladores específicos para la función de GPR120. En particular, el GPR120 es un objetivo prometedor para el tratamiento de diabetes, obesidad y el síndrome metabólico considerado el papel importante de GLP-1 y CCK en la secreción de insulina, vaciado gástrico y control de alimentación del apetito.

10

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Se proporcionan agonistas del compuesto GPR120 novedosos, métodos para su preparación, e intermediarios y composiciones sintéticas relacionadas. Los agonistas GPR120 novedosos son útiles en el tratamiento de diabetes y otras enfermedades relacionadas incluyendo síndrome metabólico, dislipidemia, resistencia a la insulina, y complicaciones de diabetes. Los agonistas incluyen compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se proporcionan además métodos para tratar enfermedades tales como diabetes tipo II y otras enfermedades y afecciones usando uno o más de estos compuestos o composiciones, como se describe en detalle adicional enseguida. La invención también proporciona métodos para elevar los niveles intracelulares de Ca^{2+} al usar uno o más de los compuestos descritos en la presente. Además, los compuestos pueden usarse para estimular la producción de insulina y estimular la secreción de insulina, péptido 1 tipo glucagón (GLP1), y polipéptido insulínico

dependiente de glucosa (GIP) en un mamífero, en particular un humano. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente son útiles al disminuir la glucosa en la sangre cuando se administran a un mamífero que necesita del tratamiento para

5 disminuir la glucosa en la sangre.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Las abreviaturas usadas en la presente son convencionales, a menos que se defina de otra manera: AcOH: ácido acético; nBuLi:

10 n-butilitio; Cs_2CO_3 : carbonato de cesio; CH_2Cl_2 o DCM: diclorometano; CH_3MgI : yoduro de metil magnesio; CuCl_2 : cloruro de cobre; DAST: trifluoruro de (dietilamino)azufre; DEAD: azodicarboxilato de dietilo; DIBAL: hidruro de diisobutilaluminio; DIPEA: diisopropiletilamina; DMF:

15 dimetilformamida; DMSO: sulfóxido de dimetilo; Et_3N : trietilamina; EtOAc: acetato de etilo; EtOH: etanol; g: gramos; h: hora; H_2 : hidrógeno; HBr: bromuro de hidrógeno; HCl: cloruro de hidrógeno; H_2O : agua; H_2O_2 : peróxido de hidrógeno; HPLC: cromatografía líquida de alta resolución; KCN: cianuro de

20 potasio; LHMDs: hexametildisilazida de litio; LiAlH_4 : hidruro de litio aluminio; LiOH: hidróxido de litio; M: molar; MeCN: acetonitrilo; MeI: yoduro de metilo; MeOH: metanol; MgSO_4 : sulfato de magnesio; MgCO_3 : carbonato de magnesio; mg: miligramo; MeCl: cloruro de metilo; mmol: milimoles mL:

25 mililitro; sulfito ácido de sodio; mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico; N: normalidad; N_2 : nitrógeno; Na_2CO_3 : carbonato de sodio; NaHCO_3 : bicarbonato de sodio; NaNO_2 : nitrito de sodio; NaOH: hidróxido de sodio; $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$: bisulfato de sodio;

Na₂SO₄: sulfato de sodio; NBS: N-bromosuccinimida; NH₄Cl: cloruro de amonio; NH₄OAc: acetato de amonio; RMN: resonancia magnética nuclear; Pd/C: paladio en carbono; PPh₃: trifenil fosfina; iPrOH: alcohol isopropílico; SOCl₂: cloruro de tionilo; THF: tetrahidrofurano; CCD: cromatografía de capa delgada; μ L: microlitro.

A menos que se establezca de otra manera, los siguientes términos usados en la especificación y reivindicaciones tienen los significados dados a continuación.

10 "Alquilo" se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen desde 1 hasta 10 átomos de carbono y, en algunas modalidades, desde 1 hasta 6 átomos de carbono. "alquilo C_{u-v}" se refiere a grupos alquilo que tienen desde u hasta v átomos de carbono. Este término incluye, a manera
15 de ejemplo, grupos hidrocarbilo lineales y ramificados tales como metilo (CH₃-), etilo (CH₃CH₂-), n-propilo (CH₃CH₂CH₂-), isopropilo ((CH₃)₂CH-), n-butilo (CH₃CH₂CH₂CH₂-), isobutilo ((CH₃)₂CHCH₂-), sec-butilo ((CH₃)(CH₃CH₂)CH-), t-butilo ((CH₃)₃C-), n-pentilo (CH₃CH₂CH₂CH₂CH₂-), y neopentilo ((CH₃)₃CCH₂-).

20 "Alquilo sustituido" y "alquilo C_{u-v} sustituido" se refiere a un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 5 y, en algunas modalidades, 1 hasta 3 o 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido,
25 acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo

sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio
 sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de
 carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo,
 cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi
 5 sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino,
 guanidino sustituido, halo, hidroxil, hidroxiamino, alcoxi, amino,
 hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo
 sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido,
 heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico,
 10 heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi
 sustituido, heterocicliltio, heterocicliltio sustituido, nitro,
 espirocicloalquilo, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi,
 tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en
 donde los sustituyentes son como se definen en la presente.

15 "Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarbilo lineal o
 ramificado que tiene desde 2 hasta 10 átomos de carbono y, en
 algunas modalidades, desde 2 hasta 6 átomos de carbono o 2 hasta
 4 átomos de carbono y que tiene al menos un sitio de insaturación
 de vinilo ($>\text{C} = \text{C}<$). "Alquenilo C_{u-v} " se refiere a grupos
 20 alquenilo que tienen desde u hasta v átomos de carbono y
 significa para incluir por ejemplo, etenilo, propenilo, 1,3-
 butadienilo, y similares.

"Alquenilo sustituido" y "alquenilo C_{u-v} sustituido" se
 refiere a grupos alquenilo que tienen desde 1 hasta 3
 25 sustituyentes y, en algunas modalidades, 1 hasta 2 sustituyentes,
 seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi
 sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, alquilo, alquilo
 sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, amino, amino

sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, 5 ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxil, heteroarilo, heteroarilo 10 sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliltio, heterocicliltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, 15 alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde los sustituyentes se definen como en la presente y con la condición de que cualquier sustitución hidroxil o tiol no se enlaza a un átomo de carbono acetilénico.

"Alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo monovalente 20 lineal o un radical hidrocarburo monovalente ramificado que contiene al menos un enlace triple. El término "alquinilo" también significa incluir aquellos grupos hidrocarbilo que tienen un enlace triple y un enlace doble. "Alquinilo C_{u-v} " se refiere a grupos alquinilo que tienen desde u hasta v átomos de carbono y 25 significa para incluir etinilo, propinilo, y similares.

"Alquinilo sustituido" y "alquinilo C_{u-v} sustituido" se refiere a grupos alquinilo que tienen desde 1 hasta 3 sustituyentes y, en algunas modalidades, desde 1 hasta 2

sustituyentes, seleccionados del grupo que consiste de alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, 5 aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi 10 sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, cicloalqueniloxi, cicloalqueniloxi sustituido, cicloalqueniltio, cicloalqueniltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxil, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi 15 sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliltio, heterocicliltio sustituido, nitro, SO_3H , sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde los 20 sustituyentes se definen en la presente y con la condición de que cualquier sustitución hidroxil o tiol no se enlaza a un átomo de carbono acetilénico.

"Alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo en donde alquilo se define en la presente. Alcoxi incluye, a manera de ejemplo, 25 metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *n*-butoxi, *t*-butoxi, *sec*-butoxi, y *n*-pentoxi. "Alcoxi C_{u-v} " se refiere a grupos alcoxi que tienen desde *u* hasta *v* átomos de carbono.

"Alcoxi sustituido" y "alcoxi C_{u-v} sustituido" se refiere al

23

grupo -O-(alquilo sustituido) en donde alquilo sustituido es como se define en la presente.

"Acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquenilo sustituido-C(O)-, alquinilo-C(O)-, alquinilo sustituido-C(O)-, cicloalquilo-C(O)-, cicloalquilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, hidrazino sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)-, y heterocíclico sustituido-C(O)-, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. Acilo incluye el grupo "acetilo" CH₃C(O)-

15 .

"Acilamino" se refiere a los grupos -NR²⁰C(O)H, -NR²⁰C(O)alquilo, -NR²⁰C(O)alquilo sustituido, -NR²⁰C(O)cicloalquilo, -NR²⁰C(O)cicloalquilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquenilo, -NR²⁰C(O)alquenilo sustituido, -NR²⁰C(O)alquinilo, -NR²⁰C(O)sustituido alquinilo, -NR²⁰C(O)arilo, -NR²⁰C(O)arilo sustituido, -NR²⁰C(O)heteroarilo, -NR²⁰C(O)heteroarilo sustituido, -NR²⁰C(O)heterocíclico, y -NR²⁰C(O)heterocíclico sustituido en donde R²⁰ es hidrógeno o alquilo y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

25

24

"Aciloxi" se refiere a los grupos H-C(O)O- , alquilo- C(O)O- , alquilo sustituido- C(O)O- , alquenilo- C(O)O- , alquenilo sustituido- C(O)O- , alquinilo- C(O)O- , alquinilo sustituido- C(O)O- , arilo- C(O)O- , arilo sustituido- C(O)O- , cicloalquilo- C(O)O- , cicloalquilo sustituido- C(O)O- , heteroarilo- C(O)O- , heteroarilo sustituido- C(O)O- , heterocíclico- C(O)O- , y heterocíclico sustituido- C(O)O- en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Amino" se refiere al grupo $-\text{NH}_2$.

"Amino sustituido" se refiere al grupo $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ donde R^{21} y R^{22} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -alquilo, $-\text{S(O)}_2$ -alquilo sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -alquenilo, $-\text{S(O)}_2$ -alquenilo sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -cicloalquilo, $-\text{S(O)}_2$ -cicloalquilo sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -arilo, $-\text{S(O)}_2$ -arilo sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -heteroarilo, $-\text{S(O)}_2$ -heteroarilo sustituido, $-\text{S(O)}_2$ -heterociclilo, y $-\text{S(O)}_2$ -heterociclilo sustituido y en donde R^{21} y R^{22} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterociclilo o heterociclilo sustituido, con la condición de que R^{21} y R^{22} ambos no son hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido,

25

cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. Cuando R^{21} es hidrógeno y R^{22} es alquilo, el grupo amino sustituido algunas veces se refiere en la presente como alquilamino. Cuando R^{21} y R^{22} son alquilo, the el grupo amino sustituido algunas veces se refiere en la presente como dialquilamino. Cuando se refiere a un amino monosustituido, significa que cualquiera de R^{21} o R^{22} es hidrógeno pero no ambos. Cuando se refiere a un amino disustituido, significa que ni R^{21} ni R^{22} son hidrógeno.

"Hidroxiamino" se refiere al grupo $-NHOH$.

"Alcoxiamino" se refiere al grupo $-NHO$ -alquilo en donde alquilo se define en la presente.

"Aminocarbonilo" se refiere al grupo $-C(O)NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxil, alcoxil, alcoxil sustituido, amino, amino sustituido, y acilamino, y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en

la presente.

"Aminotiocarbonilo" se refiere al grupo $-C(S)NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Aminocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(O)NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y

22x

heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Aminotiocarbonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}C(S)NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Aminocarboniloxi" se refiere al grupo $-O-C(O)NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido

son como se definen en la presente.

"Aminosulfonilo" se refiere al grupo $-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Aminosulfoniloxi" se refiere al grupo $-O-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Aminosulfonilamino" se refiere al grupo $-NR^{20}-S(O)_2NR^{23}R^{24}$ donde R^{20} es hidrógeno o alquilo y R^{23} y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Amidino" se refiere al grupo $-C(=NR^{25})NR^{23}R^{24}$ donde R^{25} , R^{23} , y R^{24} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido y donde R^{23} y R^{24} están opcionalmente juntos en forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquino, alquino sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Arilo" se refiere a un grupo aromático desde 6 hasta 14 átomos de carbono y heteroátomos sin anillos, y que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o anillos condensados (fusionados) múltiples (por ejemplo, naftilo o antrilo). Para sistemas de anillo múltiples, incluyendo sistemas de anillo fusionados, ponteados, y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que tienen heteroátomos sin anillos, el término "Arilo" o "Ar" aplica cuando el punto de enlace está en un átomo de carbono aromático (por ejemplo, 5, 6, 7, 8-tetrahidronaftalen-2-ilo es un grupo arilo ya que su punto de enlace está en la posición 2 del anillo fenilo aromático).

"Arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que están sustituidos con 1 hasta 8 y, en algunas modalidades, 1 hasta 5, 1 hasta 3 o 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfonilamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido,

31

heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliltio, heterocicliltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, 5 tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde los sustituyentes se definen en la presente.

"Arilalquilo" o "Arilalquilo (C₁-C₂)" se refiere al radical -R^uR^v donde R^u es un grupo alquilenos (que tiene 8 o menos átomos de carbono de cadena principal) y R^v es un grupo arilo como se 10 define en la presente. De esta manera, "arilalquilo" se refiere a grupos tales como, por ejemplo, bencilo, y feniletilo, y similares. De manera similar, "Arilalqueno" significa un radical -R^uR^v donde R^u es un grupo alquilenos (un grupo alquilenos que tiene 1 o 2 enlaces dobles) y R^v es un grupo arilo como se 15 define en la presente, por ejemplo, estirenilo, 3-fenil-2-propenilo, y similares.

"Ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo, donde arilo es como se define en la presente, que incluye, a manera de ejemplo, fenoxi y naftoxi.

20 "Ariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(arilo sustituido) donde arilo sustituido es como se define en la presente.

"Ariltio" se refiere al grupo -S-arilo, donde arilo es como se define en la presente.

25 "Ariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(arilo sustituido), donde arilo sustituido es como se define en la presente.

"Azido" se refiere al grupo -N₃.

32

"Hidrazino" se refiere al grupo -NHNH_2 .

"Hidrazino sustituido" se refiere al grupo $\text{-NR}^{26}\text{NR}^{27}\text{R}^{28}$ donde R^{26} , R^{27} , y R^{28} están seleccionados independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, éster de carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, -S(O)_2 -alquilo, -S(O)_2 -alquilo sustituido, -S(O)_2 -alquenilo, -S(O)_2 -alquenilo sustituido, -S(O)_2 -cicloalquilo, -S(O)_2 -cicloalquilo sustituido, -S(O)_2 -arilo, -S(O)_2 -arilo sustituido, -S(O)_2 -heteroarilo, -S(O)_2 -heteroarilo sustituido, -S(O)_2 -heterocíclico, y -S(O)_2 -heterocíclico sustituido y en donde R^{27} y R^{28} están opcionalmente juntos, de forma conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que R^{27} y R^{28} ambos no son hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Ciano" o "carbonitrilo" se refiere al grupo -CN .

"Carbonilo" se refiere al grupo divalente -C(O)- que es equivalente a -C(=O)- .

"Carboxilo" o "carboxi" se refiere a -COOH o sales del mismo.

"Éster de carboxilo" o "éster de carboxi" se refiere a los

grupos $-C(O)O$ -alquilo, $-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-C(O)O$ -alquenilo, $-C(O)O$ -alquenilo sustituido, $-C(O)O$ -alquinilo, $-C(O)O$ -alquinilo sustituido, $-C(O)O$ -arilo, $-C(O)O$ -arilo sustituido, $-C(O)O$ -cicloalquilo, $-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido, $-C(O)O$ -heteroarilo, $-C(O)O$ -heteroarilo sustituido, $-C(O)O$ -heterocíclico, y $-C(O)O$ -heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"(Éster de carboxil)amino" se refiere al grupo $-NR^{20}-C(O)O$ -alquilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -alquenilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -alquenilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -alquinilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -alquinilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -arilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -arilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -cicloalquilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -heteroarilo, $-NR^{20}-C(O)O$ -heteroarilo sustituido, $-NR^{20}-C(O)O$ -heterocíclico, y $-NR^{20}-C(O)O$ -heterocíclico sustituido en donde R^{20} es alquilo o hidrógeno, y en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"(Éster de carboxil)oxi" se refiere al grupo $-O-C(O)O$ -alquilo, $-O-C(O)O$ -alquilo sustituido, $-O-C(O)O$ -alquenilo, $-O-C(O)O$ -alquenilo sustituido, $-O-C(O)O$ -alquinilo, $-O-C(O)O$ -alquinilo sustituido, $-O-C(O)O$ -arilo, $-O-C(O)O$ -arilo sustituido, $-O-C(O)O$ -cicloalquilo, $-O-C(O)O$ -cicloalquilo sustituido, $-O-$

C(O)O-heteroarilo, -O-C(O)O-heteroarilo sustituido, -O-C(O)O-heterocíclico, y -O-C(O)O-heterocíclico sustituido en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado desde 3 hasta 14 átomos de carbono y heteroátomos sin anillos y que tiene un anillo sencillo o anillos múltiples incluyendo sistemas de anillo fusionados, puenteados, y espiro. Para sistemas de anillo múltiples que tienen anillos aromáticos y no aromáticos que tienen heteroátomos sin anillos, el término "cicloalquilo" aplica cuando el punto de enlace está en un átomo de carbono no aromático (por ejemplo, 5, 6, 7, 8, -tetrahidronaftalen-5-ilo). El término "cicloalquilo" incluye grupos cicloalquenilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, adamantilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclooctilo, y ciclohexenilo. "Cicloalquilo C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalquilo que tienen u hasta v átomos de carbono como miembros de anillo. "Cicloalquenilo C_{u-v} " se refiere a grupos cicloalquenilo que tienen u hasta v átomos de carbono como miembros de anillo.

"Cicloalquenilo" se refiere a un anillo cicloalquilo parcialmente saturado que tiene al menos un sitio de insaturación de anillo $>C = C<$.

"Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo

cicloalquilo, como se define en la presente, que tiene desde 1 hasta 8, o 1 hasta 5, o, en algunas modalidades, 1 hasta 3 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de oxo, tiona, alquilo, alquilo sustituido, alqueno, alqueno sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, acilo, acilamino, aciloxi, amino, amino sustituido, aminocarbonilo, aminotiocarbonilo, aminocarbonilamino, aminotiocarbonilamino, aminocarboniloxi, aminosulfonilo, aminosulfoniloxi, aminosulfoniloamino, amidino, arilo, arilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, ariltio, ariltio sustituido, azido, carboxilo, éster de carboxilo, (éster de carboxil)amino, (éster de carboxil)oxi, ciano, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquiloxi, cicloalquiloxi sustituido, cicloalquiltio, cicloalquiltio sustituido, guanidino, guanidino sustituido, halo, hidroxilo, hidroxiamino, alcoxiamino, hidrazino, hidrazino sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroariloxi, heteroariloxi sustituido, heteroariltio, heteroariltio sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, heterocicliloxi, heterocicliloxi sustituido, heterocicliltio, heterocicliltio sustituido, nitro, SO₃H, sulfonilo sustituido, sulfoniloxi, tioacilo, tiocianato, tiol, alquiltio, y alquiltio sustituido, en donde los sustituyentes son como se definen en la presente. El término "cicloalquilo sustituido" incluye grupos cicloalqueno sustituido.

"Cicloalquiloxi" se refiere a -O-cicloalquilo en donde cicloalquilo es como se define en la presente.

"Cicloalquiloxi sustituido" se refiere a -O-(cicloalquilo

36

sustituido) en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

"Cicloalquiltio" se refiere a -S-cicloalquilo en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

5 "Cicloalquiltio sustituido" se refiere a -S-(cicloalquilo sustituido) en donde cicloalquilo sustituido es como se define en la presente.

"Guanidino" se refiere al grupo -NHC(=NH)NH_2 .

"Guanidino sustituido" se refiere a $\text{-NR}^{29}\text{C(=NR}^{29})\text{N(R}^{29})_2$ donde
 10 cada R^{29} está seleccionado independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterociclilo, y heterociclilo sustituido y dos grupos R^{29} enlazados a un átomo de nitrógeno de guanidino común están opcionalmente juntos en forma
 15 conjunta con el nitrógeno unido a esto para formar un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, con la condición de que al menos un R^{29} no es hidrógeno, y en donde los sustituyentes son como se definen en la presente.

"Halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

20 "Haloalquilo" se refiere a sustitución de grupos alquilo con 1 hasta 5 o, en algunas modalidades, 1 hasta 3 grupos halo, por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{Cl}$, $\text{-CH}_2\text{F}$, $\text{-CH}_2\text{Br}$, -CFClBr , $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, -CF_3 , $\text{-CH}_2\text{CF}_3$, $\text{-CH}_2\text{CCl}_3$, y similares, e incluye además aquellos grupos alquilo tales como perfluoroalquilo en el cual todos los átomos
 25 de hidrogeno se reemplazan por átomos de flúor.

"Haloalcoxi" se refiere a sustitución de grupos alcoxi con 1 hasta 5 o, en algunas modalidades, 1 hasta 3 grupos halo, por ejemplo, $\text{-OCH}_2\text{Cl}$, $\text{-OCH}_2\text{F}$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, -OCF_3 , y

32

similares.

"Hidroxi" o "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

"Heteroalquilo" significa un radical alquilo como se define en la presente con 1, 2 o 3 sustituyentes independientemente
 5 seleccionados de ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$, $-SR^z$, $-S(O)R^z$, y $-S(O)_2R^z$ (donde n es 0, 1, o 2), con el entendimiento de que el punto de enlace del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono del radical heteroalquilo. R^w es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo,
 10 alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, carboxamido, o mono- o di-alquilcarbamoilo. R^x es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo o arilalquilo. R^y es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, carboxamido, mono- o di-
 15 alquilcarbamoilo o alquilsulfonilo. R^z es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquil-alquilo, arilo, arilalquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, o hidroxialquilo. Los ejemplos representativos incluyen, por ejemplo, 2-hidroxietilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-metoxietilo, benciloximetilo, 2-cianoetilo, y
 20 2-metilsulfonil-etilo. Para cada uno de los de arriba, R^w , R^x , R^y , y R^z puede estar sustituido además por amino, flúor, alquilamino, di-alquilamino, OH o alcoxi. Adicionalmente, el prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C_1 - C_{10}) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del
 25 grupo heteroalquilo exclusivo de las porciones ciano, $-OR^w$, $-NR^xR^y$, $-SR^z$, $-S(O)R^z$, o $-S(O)_2R^z$.

"Heteroarilo" se refiere a un grupo aromático desde 1 hasta 14 átomos de carbono y 1 hasta 6 heteroátomos seleccionados del

grupo que consiste de oxígeno, nitrógeno, y azufre e incluye un anillo de 5 hasta 18 miembros o sistema de anillo que incluye un anillo sencillo (por ejemplo, imidazolilo) o anillos múltiples (por ejemplo, benzimidazol-2-ilo y benzimidazol-6-ilo). Para sistemas de anillo múltiples, incluyendo sistemas de anillo fusionado, puenteado, y espiro que tienen anillos aromáticos y no aromáticos, el término "heteroarilo" aplica si existe al menos un heteroátomo de anillo y el punto de enlace está en un átomo de un anillo aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-ilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-3-ilo). En una modalidad, los átomos en el anillo de nitrógeno y/o azufre del grupo heteroarilo se oxidan opcionalmente para proporcionar las porciones N-óxido (N=O), sulfinilo, o sulfonilo. Más específicamente el término heteroarilo incluye, pero no se limita a, piridilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, tetrazolilo, triazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, benzofuranilo, tetrahydrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, indolilo, isoindolilo, benzoxazolilo, quinolilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolilo, quinazolinonilo, benzimidazolilo, benzisoxazolilo, o benzotienilo.

"Ligado a N" se refiere a grupos que contienen nitrógeno en los cuales el punto de enlace es al átomo de nitrógeno del grupo que contiene nitrógeno. Por ejemplo, "tetrazolilo" es un grupo en el cual el punto de enlace es a un átomo de nitrógeno del grupo tetrazolilo. De manera similar, triazolilo ligado a N, imidazolilo ligado a N, pirazolilo ligado a N y pirrolilo ligado a N son grupos en los cuales el punto de enlace es a un átomo

nitrógeno del grupo triazol, imidazol, pirazol, y pirrol, respectivamente. De manera similar, "imidazolilo ligado a N" se refiere a un imidazol en el cual el punto de enlace es al átomo de nitrógeno.

5 "Heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que están sustituidos con desde 1 hasta 8, o, en algunas modalidades, 1 hasta 5, o 1 hasta 3, o 1 hasta 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste de los sustituyentes definidos para arilo sustituido.

10 "Heteroariloxi" se refiere a -O-heteroarilo en donde heteroarilo es como se define en la presente.

"Heteroariloxi sustituido" se refiere al grupo -O-(heteroarilo sustituido) en donde heteroarilo es como se define en la presente.

15 "Heteroariltio" se refiere al grupo -S-heteroarilo en donde heteroarilo es como se define en la presente.

"Heteroariltio sustituido" se refiere al grupo -S-(heteroarilo sustituido) en donde heteroarilo es como se define en la presente.

20 "Heterociclo" o "heterocíclico" o "heterociclo" o "heterocicloalquilo" o "heterociclilo" se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente saturado que tiene desde 1 hasta 14 átomos de carbono y desde 1 hasta 6 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste de nitrógeno, azufre, u oxígeno e incluye
25 sistemas de anillo múltiples y anillo sencillo incluyendo sistemas de anillo fusionado, pontado, y espiro. Para sistemas de anillo múltiples que tienen anillos aromáticos y/o no aromáticos, el término "heterocíclico", "heterociclo",

"heterocicloalquilo" o "heterociclilo" aplica cuando existe al menos un heteroátomo en el anillo y el punto de enlace es en un átomo de un anillo no aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-3-ilo, 5,6,7, 8-tetrahidroquinolin-6-ilo, y 5 decahidroquinolin-6-ilo). En una modalidad, los átomos de nitrógeno y/o azufre del grupo heterocíclico están oxidados opcionalmente para proporcionar las porciones N-óxido, sulfinilo, y sulfonilo. Más específicamente el heterociclilo incluye, pero no se limita a, tetrahidropiraniilo, piperidinilo, N-10 metilpiperidin-3-ilo, piperazinilo, N-metilpirrolidin-3-ilo, 3-pirrolidinilo, 2-pirrolidon-1-ilo, morfolinilo, y pirrolidinilo. Un prefijo que indica el número de átomos de carbono (por ejemplo, C₃-C₁₀) se refiere al número total de átomos de carbono en la porción del grupo heterociclilo exclusivo del número de 15 heteroátomos.

"Heterociclo sustituido" o "heterocíclico sustituido" o "heterociclo sustituido" o "heterocicloalquilo sustituido" o "heterociclilo sustituido" se refiere a grupos heterocíclico, como se define en la presente, que están sustituidos con desde 1 20 hasta 5 o, en algunas modalidades, 1 hasta 3 de los sustituyentes como se define para cicloalquilo sustituido.

"Heterocicliloxi" se refiere al grupo -O-heterociclilo en donde heterociclilo es como se define en la presente.

"Heterocicliloxi sustituido" se refiere al grupo -O- 25 (sustituido heterociclilo) en donde heterociclilo es como se define en la presente.

"Heterocicliltio" se refiere al grupo -S-heterociclilo en donde heterociclilo es como se define en la presente.

"Heterociclitio sustituido" se refiere al grupo -S-(heterocicilo sustituido) en donde heterociclilo es como se define en la presente.

Los ejemplos de grupos heterociclo y heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, azetidina, pirrol, imidazol, pirazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, dihidroindol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftilpiridina, quinoxalina, quinazolina, cinnolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, fenantrolina, isotiazol, fenazina, isoxazol, fenoxazina, fenotiazina, imidazolidina, imidazolina, piperidina, piperazina, indolina, ftalimida, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[b]tiofeno, tiazol, tiazolidina, tiofeno, benzo[b]tiofeno, morfolinilo, tiomorfolinilo (también referido como tiamorfolinilo), 1,1-dioxotiomorfolinilo, piperidinilo, pirrolidina, y tetrahidrofuranilo.

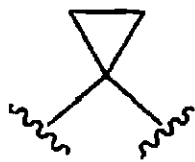
"Nitro" se refiere al grupo -NO_2 .

"Oxo" se refiere al átomo ($=\text{O}$).

"Óxido" se refiere a productos que resultan de la oxidación de uno o más heteroátomos. Los ejemplos incluyen N-óxidos, sulfóxidos, y sulfonas.

"Espirocicloalquilo" se refiere a un sustituyente cíclico de 3 hasta 10 miembros formado por reemplazo de dos átomos de hidrógeno en un átomo de carbono común con un grupo alquileo que tiene 2 hasta 9 átomos de carbono, como se ejemplifica por la siguiente estructura en donde el grupo metileno mostrado enseguida enlaza a uniones marcadas con líneas onduladas está sustituido con un grupo espirocicloalquilo:

u2



"Sulfonilo" se refiere al grupo divalente $-S(O)_2-$.

5 "Sulfonilo sustituido" se refiere al grupo $-S(O)_2$ -alquilo, $-S(O)_2$ -alquilo sustituido, $-S(O)_2$ -alquenilo, $-S(O)_2$ -alquenilo sustituido, $-S(O)_2$ -alquinilo, $-S(O)_2$ -sustituido alquinilo, $-S(O)_2$ -cicloalquilo, $-S(O)_2$ -cicloalquilo sustituido, $-S(O)_2$ -arilo, $-S(O)_2$ -arilo sustituido, $-S(O)_2$ -heteroarilo, $-S(O)_2$ -heteroarilo sustituido, $-S(O)_2$ -heterocíclico, $-S(O)_2$ -heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y

10 heterocíclico sustituido son como se definen en la presente. Sulfonilo sustituido incluye grupos tales como metil- $-S(O)_2-$, fenil- $-S(O)_2-$, y 4-metilfenil- $-S(O)_2-$.

15

"Sulfoniloxi" se refiere al grupo $-OS(O)_2$ -alquilo, $-OS(O)_2$ -alquilo sustituido, $-OS(O)_2$ -alquenilo, $-OS(O)_2$ -alquenilo sustituido, $-OS(O)_2$ -cicloalquilo, $-OS(O)_2$ -cicloalquilo sustituido, $-OS(O)_2$ -arilo, $-OS(O)_2$ -arilo sustituido, $-OS(O)_2$ -heteroarilo, $-OS(O)_2$ -heteroarilo sustituido, $-OS(O)_2$ -heterocíclico, $-OS(O)_2$ -heterocíclico sustituido, en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido,

20 alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

25

"Tioacilo" se refiere a los grupos H-C(S)- , alquilo- C(S)- , alquilo sustituido- C(S)- , alquenilo- C(S)- , alquenilo sustituido- C(S)- , alquinilo- C(S)- , alquinilo sustituido- C(S)- , cicloalquilo- C(S)- , cicloalquilo sustituido- C(S)- , arilo- C(S)- , arilo sustituido- C(S)- , heteroarilo- C(S)- , heteroarilo sustituido- C(S)- , heterocíclico- C(S)- , y heterocíclico sustituido- C(S)- , en donde alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en la presente.

"Tiol" se refiere al grupo -SH .

"Alquiltio" se refiere al grupo -S-alquilo en donde alquilo es como se define en la presente.

15 "Alquiltio sustituido" se refiere al grupo $\text{-S-(alquilo sustituido)}$ en donde alquilo sustituido es como se define en la presente.

"Tiocarbonilo" se refiere al grupo divalente -C(S)- que es equivalente a -C(=S)- .

20 "Tiona" se refiere al átomo (=S) .

"Tiocianato" se refiere al grupo -SCN .

"Compuesto" y "compuestos" como se usan en la presente se refieren a un compuesto abarcado por la fórmula genérica descrita en la presente, cualquier subgénero de aquellas fórmulas genéricas, y cualquiera de las formas de los compuestos especificados por las fórmulas genéricas y subgenéricas, tales como una sal farmacéuticamente aceptable. A menos que se especifique de otra manera, el término incluye además los

44

racematos, estereoisómeros, y tautómeros del compuesto o compuestos.

"Racematos" se refiere a una mezcla de enantiómeros.

"Solvato" o "solvatos" de un compuesto se refiere a aquellos
5 compuestos, donde los compuestos son como se definen en la presente, que se unen a una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un solvente. Los solvatos de un compuesto incluyen solvatos de todas las formas del compuesto tales como el óxido, éster, profármaco, o sal farmacéuticamente aceptable de la
10 fórmula genérica y subgenérica descrita. Los solventes preferidos son volátiles, no tóxicos, y/o aceptables para administración a humanos. La presente invención proporciona solvatos de los compuestos descritos en la presente y de los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV).

15 "Estereoisómero" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que difieren en la quiralidad de uno o más estereocentros. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diaestereómeros. Los compuestos de esta invención pueden existir en forma estereoisomérica si poseen uno o más centros asimétricos o un
20 enlace doble con sustitución asimétrica y, por lo tanto, puede producirse como estereoisómeros individuales o como mezclas. A menos que se indique de otra manera, la descripción se pretende para incluir estereoisómeros individuales así como mezclas. Los métodos para la determinación de estereoquímica y la separación
25 de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica (ver discusión en el Capítulo 4 de *Advanced Organic Chemistry*, 4a ed., J. March, John Wiley y Sons, New York, 1992).

"Tautómero" se refiere a formas alternas de un compuesto que

difiere en la posición de un protón, tales como tautómeros enol-ceto y imina-enamina, o las formas tautoméricas de grupos heteroarilo que contienen un átomo en el anillo enlazado a tanto una porción -NH- en el anillo como una porción =N- en el anillo
5 tales como pirazoles, imidazoles, benzimidazoles, triazoles, y tetrazoles.

"Profármaco" se refiere a cualquier derivado de un compuesto de las modalidades que es capaz de proporcionar directamente o indirectamente un compuesto de las modalidades o un metabolito
10 activo o residuo del mismo cuando se administra a un paciente. Los profármacos de un compuesto de la presente invención se preparan al modificar grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones pueden desdoblarse in vivo para liberar el compuesto precursor, o un metabolito
15 activo. Por ejemplo, los profármacos incluyen compuestos en donde un grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo en un compuesto se une a cualquier grupo que puede desdoblarse in vivo para regenerar el grupo hidroxilo, amino, o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los derivados y profármacos particularmente favorecidos son aquellos
20 que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de las modalidades cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, al permitir un compuesto oralmente administrado para absorberse más fácilmente en la sangre) o que potencia el suministro del compuesto precursor para un comportamiento
25 biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) relativo a la especie precursora. Los profármacos incluyen éster, amida, y formas de carbamato (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo de compuestos de la invención. Los

ejemplos de profármacos éster incluyen derivados de formiato, acetato, propionato, butirato, acrilato, y etilsuccinato. Una revisión general de profármacos se proporciona en T Higuchi and V Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambas de las cuales se incorporan en la presente para referencia.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sal farmacéuticamente aceptable derivada de una variedad de contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluye, a manera de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, y tetraalquilamonio. Cuando la molécula contiene una funcionalidad básica, las sales de adición ácida de ácidos orgánicos o inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanpropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maléico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido 1,2-etan-disulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido bencensulfónico, ácido 4-clorobencensulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido oxálico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido metansulfónico, ácido 4-metilbiciclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, ácido glucoheptónico,

ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico, y similares. Las sales también pueden
5 formarse cuando un protón ácido presente en el compuesto precursor ya se reemplaza por un ión de metal, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión alcalinotérreo, o un ión de aluminio; o coordinados con una base orgánica tales como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trimetilamina, N-
10 metilglucamina, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables son adecuadas para administración en un paciente y poseen propiedades farmacológicas deseables. Las sales adecuadas incluyen además aquellas descritas en P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use*; 2002.

A menos que se indique de otra manera, la nomenclatura de sustituyentes que no se definen explícitamente en la presente se llega al nombrar la porción terminal de la funcionalidad seguida por la funcionalidad adyacente hacia el punto de enlace. Por
20 ejemplo, el sustituyente "arilalquilocarbonilo" se refiere al grupo (aril)-(alquilo)-O-C(O)-.

Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos arriba, los polímeros llegan a definir sustituyentes con sustituyentes adicionales para sí mismos (por ejemplo, arilo
25 sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente que está sustituido por sí mismo como un grupo arilo sustituido, que está sustituido además por un grupo arilo sustituido, etc.) no se pretenden para inclusión en la presente.

En tales casos, el número máximo de tales sustituciones es tres. Por ejemplo, sustituciones en serie de grupos arilo sustituido con otros dos grupos arilo sustituido se limita a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido.

5 De manera similar, se entiende que las definiciones de arriba no se pretenden para incluir patrones de sustitución impermisibles (por ejemplo, metilo sustituido con 5 grupos flúor o grupos heteroarilo que tienen dos átomos de anillo de oxígeno adyacentes). Tales patrones de sustituciones impermisibles son
10 bien conocidos para el técnico experimentado.

Los términos "opcional" u "opcionalmente" como se usan a lo largo de la especificación significan que el evento o circunstancia descritos posteriormente pueden pero no necesariamente se presentan, y que la descripción incluye casos
15 donde el evento o circunstancia ocurre y casos en los que no. Por ejemplo, "grupo heterociclo opcionalmente mono- o di-sustituido con un grupo alquilo" significa que el alquilo puede pero no necesariamente presentarse, y la descripción incluye situaciones donde el grupo heterociclo es mono- o disustituido con un grupo
20 alquilo y situaciones donde el grupo heterociclo no está sustituido con el grupo alquilo.

Regresando después a las composiciones de la invención, el término "portador o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un portador o excipiente que es útil al preparar una
25 composición farmacéutica que es generalmente segura, y posee toxicidades aceptables. Los portadores o excipientes aceptables incluyen aquellos que son aceptables para uso veterinario así como uso farmacéutico humano. Un "portador o excipiente

49

farmacéuticamente aceptable" como se usa en la especificación y reivindicaciones incluye tanto uno como más de un portador o excipiente.

Con referencia a los métodos de la presente invención, los
5 siguientes términos se usan con los significados anotados:

Los términos "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad incluyen:

(1) prevenir o reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, esto es, provocar que los síntomas clínicos de la
10 enfermedad no se desarrollen en un mamífero que puede exponerse a o predisponerse a la enfermedad pero aún no experimenta o exhibe síntomas de la enfermedad,

(2) inhibir la enfermedad, esto es, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos, o

15 (3) aliviar la enfermedad, esto es, provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

Una modalidad preferida de la invención es el tratamiento de una enfermedad que consiste en aliviar la enfermedad.

El término "diagnóstico" se refiere a determinar la
20 presencia o ausencia de una enfermedad o afección particular. Adicionalmente, el término se refiere a determinar el nivel o severidad de una enfermedad o afección particular, así como vigilar la enfermedad o afección para determinar su respuesta a un régimen terapéutico particular.

25 El término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad del compuesto sometido que producirá la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o humano que está siendo buscado por el investigador, veterinario, doctor en

medicina u otro médico. "Una cantidad terapéuticamente efectiva" incluye la cantidad de un compuesto que, cuando se administrar a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad
5 terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad y la edad, peso, etc., del mamífero a tratarse.

El término "mamífero" incluye, sin limitación, humanos, animales domésticos (por ejemplo, perros o gatos), animales de
10 granja (vacas, caballos, o cerdos), y animales de laboratorio (ratones, ratas, hámsteres, conejillos de indias, cerdos, conejos, perros, o monos).

El término "resistencia a la insulina" puede definirse generalmente como un trastorno del metabolismo de glucosa. Más
15 específicamente, la resistencia a la insulina puede definirse como la capacidad disminuida de insulina para ejercer su acción biológica a través de un intervalo amplio de concentraciones que producen menos que el efecto biológico esperado (ver, por
ejemplo, Reaven GM, *J. Basic & Clin. Phys. & Pharm.* (1998) 9:387-
20 406 y Flie J, *Ann. Rev. Med.* (1983) 34:145-60). Las personas con resistencia a la insulina tienen una capacidad disminuida para metabolizar apropiadamente la glucosa y responden pobremente, si en todo, a la terapia de insulina. Las manifestaciones de
resistencia a la insulina incluyen activación insuficiente de
25 insulina de reabsorción de glucosa, oxidación y almacenamiento en el músculo y represión inadecuada de insulina de la lipólisis en tejido adiposo y de producción y secreción de glucosa en el hígado. La resistencia a la insulina puede provocar o contribuir

al síndrome poliquístico de ovarios, tolerancia deteriorada a la glucosa, diabetes gestacional, síndrome metabólico, hipertensión, obesidad, aterosclerosis y una variedad de otros trastornos. Eventualmente, los individuos resistentes a la insulina pueden
5 progresar a un punto donde se alcanza un estado diabético.

El término "diabetes mellitus" o "diabetes" significa una enfermedad o afección que se caracteriza generalmente por defectos metabólicos en la producción y utilización de glucosa que resulta en la insuficiencia para mantener los niveles de
10 azúcar en la sangre apropiados en el cuerpo. El resultado de estos defectos es glucosa elevada en la sangre, referida como "hiperglicemia". Dos formas principales de diabetes son diabetes tipo I y diabetes tipo II. Como se describe arriba, la diabetes tipo I es generalmente el resultado de una deficiencia absoluta
15 de insulina, la hormona que regula la utilización de glucosa. La diabetes tipo II a menudo ocurre en el frente de niveles normales, o aún elevados de insulina y puede resultar de la incapacidad de los tejidos para responder apropiadamente a la insulina. La mayoría de pacientes diabéticos tipos II son
20 resistentes a la insulina y tienen una deficiencia relativa de insulina, en tal secreción de insulina no pueden compensarse para la resistencia de tejidos periféricos para responder a la insulina. Además, muchos diabéticos tipo II son obesos. Otros tipos de trastornos de homeostasis de glucosa incluyen tolerancia
25 deteriorada a la glucosa, que es una etapa metabólica intermedia entre la homeostasis de glucosa normal y diabetes, y diabetes mellitus gestacional, que es intolerancia a la glucosa en el embarazo en mujeres sin historia previa de diabetes tipo I o tipo

II.

El término "síndrome metabólico" se refiere a un grupo de anormalidades metabólicas incluyendo obesidad abdominal, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Estas anormalidades se conocen para asociarse con un riesgo incrementado de eventos vasculares.

El término "obesidad abdominal" se define por un punto de corte de circunferencia de la cintura ≥ 102 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres, como se recomienda por el tercer reporte del panel de expertos en el programa de educación de colesterol nacional en detección, evaluación, y tratamiento de colesterol alto en la sangre en adultos (NCEP/ATP Panel III).

Los lineamientos para diagnóstico de diabetes tipo II, tolerancia deteriorada a la glucosa, y diabetes gestacional se han resumido por la Asociación Americana de Diabetes (ver, por ejemplo, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care, (1999) Vol. 2 (Suppl 1):S5-19).

El término "secretagogo" significa una sustancia o compuesto que estimula la secreción. Por ejemplo, un secretagogo de insulina es una sustancia o compuesto que estimula la secreción de insulina.

El término "síntoma" de diabetes, incluye, pero no se limita a, poliuria, polidipsia, y polifagia, como se usa en la presente, que incorpora su uso común. Por ejemplo, "poliuria" significa el paso de un volumen grande orina durante un periodo dado; "polidipsia" significa sed excesiva, crónica; y "polifagia" significa comer en exceso. Otros síntomas de diabetes incluyen,

por ejemplo, susceptibilidad incrementada a ciertas infecciones (especialmente hongos e infecciones de estafilococos), náusea, y cetoacidosis (producción potenciada de cuerpos de cetona en la sangre).

5 El término "complicación" de diabetes incluye, pero no se limita a, complicaciones microvasculares y complicaciones macrovascular. Las complicaciones microvasculares son aquellas complicaciones que generalmente resultan en daño a los vasos sanguíneos pequeños. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, 10 retinopatía (la insuficiencia o pérdida de visión debido al daño de los vasos sanguíneos en los ojos); neuropatía (daño al nervio y problemas alimenticios debido al daño de los vasos sanguíneos del sistema nervioso); y nefropatía (enfermedad del riñón debido al daño de los vasos sanguíneos en los riñones). Las 15 complicaciones macrovasculares son aquellas complicaciones que resultan generalmente de daño a los vasos sanguíneos grandes. Estas complicaciones incluyen, por ejemplo, enfermedad cardiovascular y enfermedad vascular periférica. La enfermedad cardiovascular se refiere a enfermedades de vasos sanguíneos del 20 corazón. Ver, por ejemplo, Kaplan RM, et al., "Cardiovascular diseases" in *Health and Human Behavior*, pp. 206-242 (McGraw-Hill, New York 1993). La enfermedad cardiovascular es generalmente una de las diversas formas, incluyendo, por ejemplo, hipertensión (también referida como presión sanguínea alta), enfermedad del 25 corazón coronaria, apoplejía, y enfermedad del corazón reumático. La enfermedad vascular periférica se refiere a enfermedades de cualquiera de los vasos sanguíneos fuera del corazón. Es a menudo un estrechamiento de los vasos sanguíneos que portan la sangre a

los músculos de las piernas y brazos.

El término "ateroesclerosis" abarca enfermedades y afecciones vasculares que se reconocen y entienden por médicos practicantes en los campos relevantes de la medicina. La enfermedad cardiovascular aterosclerótica, enfermedad coronaria del corazón (también conocida como enfermedad de la arteria coronaria o enfermedad isquémica del corazón), enfermedad cerebrovascular y enfermedad del vaso periférico son todas manifestaciones clínicas de aterosclerosis y por lo tanto se abarcan por los términos "ateroesclerosis" y "enfermedad aterosclerótica".

El término "antihiperlipidémico" se refiere a la disminución de concentraciones de lípido excesivas en la sangre a niveles deseados.

El término "modular" o "modulación" se refieren al tratamiento, prevención, supresión, aumento, o inducción de una función o afección. Por ejemplo, los compuestos pueden modular diabetes tipo II al incrementar insulina en un humano, por ello suprime la hiperglicemia. Los compuestos también pueden modular el GPR120 al actuar como agonistas GPR120.

El término "triglicéridos" ("TGs", por sus siglas en inglés), como se usa en la presente, incorpora su uso común. Los TGs consisten de tres moléculas de ácido graso esterificadas a una molécula de glicerol. Los TGs sirven para almacenar ácidos grasos que se usan por células del músculo para producción de energía o se toman y almacenan en el tejido adiposo.

Debido a que el colesterol y los TGs son insolubles en agua, deben empacarse en complejos moleculares especiales conocidos

como "lipoproteínas" con objeto de transportarse en el plasma. Las lipoproteínas pueden acumularse en el plasma debido a la sobreproducción y/o eliminación deficiente. Existen al menos cinco lipoproteínas distintas que difieren en tamaño, composición, densidad, y función. En las células del intestino delgado, los lípidos dietéticos se empaquetan en los complejos de lipoproteína grandes nombrados "quilomicrones", que tienen un contenido de colesterol bajo y TG alto. En el hígado, los ésteres de TG y colesterol se empaquetan y liberan en plasma como lipoproteína rica en TG nombrados lipoproteína de muy baja densidad ("VLDL", por sus siglas en inglés), cuya función primaria es el transporte endógeno de TGs hecho en el hígado o liberado por tejido adiposo. A través de la acción enzimática, la VLDL puede ya sea reducirse y tomarse por el hígado, o transformarse en lipoproteína de densidad intermedia ("IDL", por sus siglas en inglés). La IDL, es a su vez, ya sea tomada por el hígado, o se modifica además para formar lipoproteína de baja densidad ("LDL", por sus siglas en inglés). La LDL es ya sea tomada y dividida por el hígado, o se toma por el tejido extrahepático. La lipoproteína de alta densidad ("HDL", por sus siglas en inglés) ayuda a remover el colesterol de los tejidos periféricos en un proceso nombrado transporte de colesterol inverso.

El término "dislipidemia" se refiere a niveles anormales de lipoproteínas en el plasma sanguíneo incluyendo tanto niveles deprimidos como/o elevados de lipoproteínas (por ejemplo, niveles elevados de LDL y/o VLDL, y niveles deprimidos de HDL).

El término "hiperlipidemia" incluye, pero no se limita a, lo

siguiente:

(1) *Familia Hiperquilomicronemia*, un trastorno genético raro que provoca una deficiencia en una enzima, lipasa LP, que rompe las moléculas de grasa. La deficiencia de lipasa LP puede
5 provocar la acumulación de cantidades grandes de grasa o lipoproteínas en la sangre;

(2) *Familia Hipercolesterolemia*, un trastorno genético relativamente común provocado donde el defecto subyacente es una serie de mutaciones en el gen del receptor LDL que resultan en
10 receptores LDL que funcionan mal y/o ausencia de los receptores LDL. Esto lleva a una liberación casi ineficaz de LDL por los receptores LDL que resultan en niveles de colesterol totales y LDL elevados en el plasma;

(3) *Familia de Hiperlipidemia Combinada*, también conocida
15 como hiperlipidemia tipo lipoproteína múltiple es un trastorno heredado donde los pacientes y sus primeros grados relativos afectados pueden en varios tiempos manifestar colesterol alto y triglicéridos altos. Los niveles de colesterol HDL a menudo se disminuyen moderadamente;

20 (4) *Familia de Apolipoproteína B-100 Defectuosa* es una anormalidad genética dominante autosómica relativamente común. El defecto se provoca por una mutación de nucleótido sencillo que produce una sustitución de glutamina para arginina, que puede provocar afinidad reducida de partículas LDL para el receptor
25 LDL. Por consiguiente, esto puede provocar niveles de colesterol totales y LDL de plasma altos;

(5) *Familia Disbetalipoproteinemia*, también referida como hiperlipoproteinemia tipo III, es un trastorno heredado no común

que resulta en elevaciones moderadas hasta severas de niveles de colesterol y TG en el suero con función de apolipoproteína E anormal. Los niveles HDL son usualmente normales; y

(6) *Hipertrigliceridemia Familiar*, es un trastorno heredado común en el cual la concentración de VLDL de plasma se eleva. Esto puede provocar niveles TG medios hasta moderadamente elevados (y usualmente sin niveles de colesterol) y pueden a menudo asociarse con niveles de HDL en plasma bajos.

Los factores en riesgo para hiperlipidemia incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: (1) factores en riesgo de enfermedad, tales como una historia de diabetes tipo I, diabetes tipo II, síndrome de Cushing, hipotiroidismo y ciertos tipos de insuficiencia renal; (2) factores en riesgo de fármaco, que incluyen, píldoras anticonceptivas; hormonas, tales como estrógeno, y corticoesteroides; ciertos diuréticos; y varios β -bloqueadores; (3) factores en riesgo dietético incluyen ingesta de grasa dietética por calorías totales mayores que 40%; ingesta por grasa saturada por calorías totales mayores que 10%; ingesta de colesterol mayor que 300 mg por día; uso de alcohol habitual y excesivo; y obesidad.

Los términos "obeso" y "obesidad" se refieren a, de acuerdo con la Organización de Salud Mundial, un Índice de Masa Corporal ("BMI", por sus siglas en inglés) mayor que 27.8 kg/m² para hombres y 27.3 kg/m² para mujeres (BMI igual al peso (kg)/altura (m²)). La obesidad se liga a una variedad de afecciones médica incluyendo diabetes e hiperlipidemia. La obesidad también es un factor de riesgo conocido para el desarrollo de diabetes tipo II (ver, por ejemplo, Barrett-Conner E, *Epidemiol. Rev.* (1989)

11:172-181; y Knowler, et al., *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:1543-1551).

El término "páncreas" se refiere a un órgano de glándulas en el sistema digestivo y endocrino de vertebrados, incluyendo mamíferos. El páncreas secreta tanto enzimas digestivas como hormonas tales como insulina, GLP-1 y GIP así como otras hormonas.

El término "islote" o "islote de Langerhans" se refiere a células endocrinas del páncreas que se agrupan juntas en islotes y secretan insulina y otras hormonas.

El término "célula beta" se refiere a células encontradas en el islote de Langerhans que secretan insulina, amilina, y otras hormonas.

El término "célula endocrina" se refiere a células que secretan hormonas en el torrente sanguíneo. Las células endocrinas se encuentran en varias glándulas y sistemas del órgano del cuerpo incluyendo páncreas, intestinos, y otros órganos.

El término "célula L" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GLP-1.

El término "célula K" se refiere a células endocrinas del intestino que producen GIP.

El término "incretina" se refiere a un grupo de hormonas que incrementa la secreción de insulina en respuesta a la ingesta alimenticia. Las incretinas incluyen GLP-1 y GIP.

El término "insulina" se refiere a una hormona de polipéptidos que regula el metabolismo de glucosa. La insulina une a receptores de insulina en células sensibles a la insulina y

media la ingesta de glucosa. La insulina se usa para tratar diabetes tipo I y puede usarse para tratar la diabetes tipo II.

El término "GLP-1" o "péptido tipo glucagón" es una hormona de péptido principalmente producida por células L. El GLP-1
5 incrementa la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucagón, incrementa la masa de la célula beta y la expresión del gen de insulina, inhibe la secreción de ácido y vaciado gástrico en el estómago, y disminuye la ingesta alimenticia por saciedad incrementada.

10 El término "GIP" o "péptido inhibidor gástrico" o "polipéptido insulínico dependiente de glucosa" se refiere a una hormona de péptido producida principalmente por células K. El GIP estimula la secreción de insulina. El GIP también tiene efectos importantes en el metabolismo del lípido.

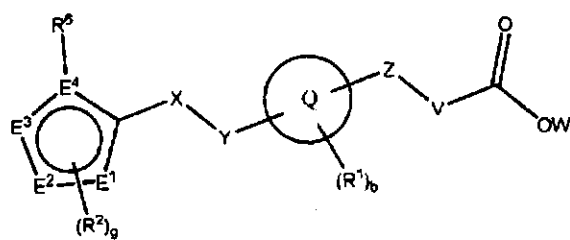
15 El término "cAMP" o "AMP cíclico" o "monofosfato de adenosina cíclico" se refiere a una molécula de señalización intracelular involucrada en muchos procesos biológicos, incluyendo glucosa y metabolismo de lípido.

20 El término "agonista" se refiere a un compuesto que une a un receptor y dispara una respuesta en una célula. Un agonista imita el efecto de un ligando endógeno, una hormona por ejemplo, y produce una respuesta fisiológica similar a aquella producida por el ligando endógeno.

25 El término "agonista parcial" se refiere a un compuesto que une a un receptor y dispara una respuesta parcial en una célula. Un agonista parcial produce sólo una respuesta fisiológica parcial del ligando endógeno.

En consecuencia, en una modalidad se proporciona un

compuesto de la Fórmula (A)



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

Q representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, o un grupo bicíclico de 8-10 miembros en donde un anillo arilo o uno heteroarilo de 5-6 miembros se fusiona a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

15 E^1 , E^2 y E^3 están seleccionados independientemente del grupo
que consiste de C, N y S;

E^4 se selecciona del grupo que consiste de C y N;

X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

20 Y se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-NH-$ y $-O-$;

Z se selecciona del grupo que consiste de un $-(CR^4R^5)_n-$, $-S-$, $-C(O)-$ y $-CR^4=CR^5-$;

V se selecciona del grupo que consiste de una unión, -
 $(\text{CR}^4\text{R}^5)_n$ -, $-\text{CR}^4=\text{CR}^5$ -, y $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5$ -;

25 W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆ y
alquilo C₁₋₆ sustituido;

R¹ está seleccionado independientemente del grupo que
consiste de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido,

cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a y -S(O)₂R^a;

- 5 R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alqueno C₂₋₆, alqueno C₂₋₆ sustituido, alquino C₂₋₆, alquino C₂₋₆ sustituido, arilo, - arilo sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -
- 10 NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a y -S(O)₂R^a;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆;

- R⁴ está seleccionado independientemente del grupo que
- 15 consiste de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxí C₁₋₆ y alcoxí C₁₋₆ sustituido;

R⁵ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido y alcoxí C₁₋₆;

- 20 R⁶ se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxí C₁₋₆, alcoxí C₁₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

opcionalmente R⁴ y R⁵ se ciclizan para formar un anillo saturado C₃₋₇ o un grupo cicloalquilo C₃₋₇ espiro;

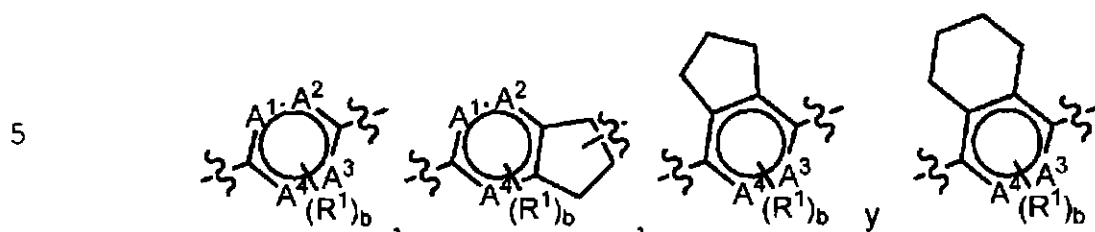
- 25 el subíndice b es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice g es 0, 1 o 2; y

el subíndice n es independientemente 1, 2 o 3.

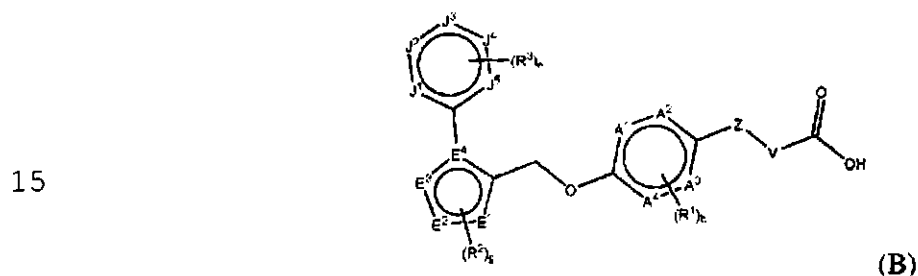
En algunos aspectos, X es -CH₂-; Y es -O-; Z es -(CR⁴R⁵)_n; y

V es una unión. En aspectos adicionales, Q se selecciona del grupo que consiste de



en donde A¹, A², A³ y A⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A¹, A², A³ y A⁴ es N y R¹ y el subíndice b son como se definen previamente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (B)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A¹, A², A³ y A⁴ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A¹, A², A³ y A⁴ es N;

J¹, J², J³, J⁴ y J⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de J¹, J², J³, J⁴ y J⁵ es N;

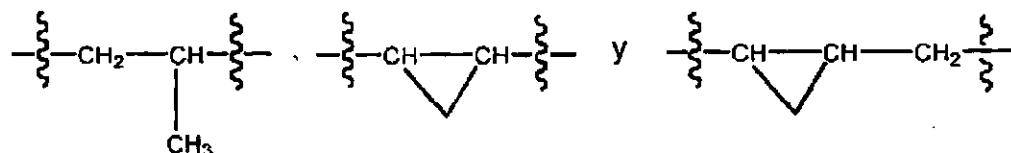
cada R³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alquenilo C₂₋₆, alquenilo C₂₋₆ sustituido, alquinilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆ sustituido, ciano, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -

$\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$;

el subíndice c es 0, 1, 2 o 3; y

E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , R^1 , R^2 , Z, V, R^a , R^b , el subíndice b y subíndice g son como se definen previamente.

5 En algunos aspectos, Z y V tomados en conjunto se seleccionan del grupo que consiste de

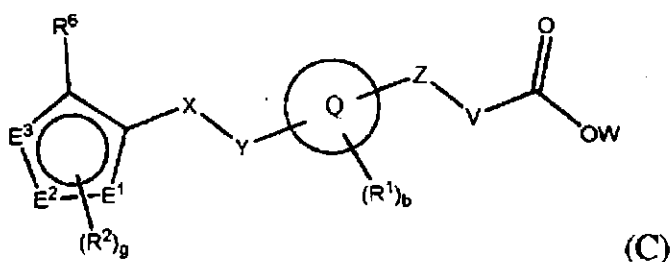


10 En algunos aspectos, E^1 y E^2 ambos son C; y E^3 y E^4 ambos son N. En algunos aspectos, A^1 , A^2 , A^3 y A^4 todos son C. En otros aspectos J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 todos son C. En aspectos adicionales, el subíndice g es 0 o 1; el subíndice c es 0 o 1; y el subíndice b es 0, 1 o 2. En otros aspectos, R^1 es halo, alquilo C_{1-3} o CF_3 ;

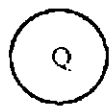
15 g es 0 o g es 1 y R^2 es CH_3 ; y R^3 es alquilo C_{1-4} o halo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

(C)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



25 Q representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, o un grupo bicíclico de 8-10

miembros en donde un anillo arilo o uno heteroarilo de 5-6, miembros se fusiona a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

E^1 , E^2 y E^3 están seleccionados independientemente del grupo
5 que consiste de C, N y O;

X se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$;

Y se selecciona del grupo que consiste de $-\text{CH}_2-$ y $-\text{O}-$;

Z se selecciona del grupo que consiste de $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(\text{O})-$, y $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$;

10 V se selecciona del grupo que consiste de un enlace, $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$, $-\text{CR}^4=\text{CR}^5-$, y $-\text{O}-\text{CR}^4\text{R}^5-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que
15 consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido, CN, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$;

20 R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido, ariloxi, -arilo sustituidooxi, CN, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$ y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$;

25 cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido y alcoxi C_{1-6} ;

opcionalmente R^4 y R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-7} o un grupo cicloalquilo C_{3-7} espiro;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

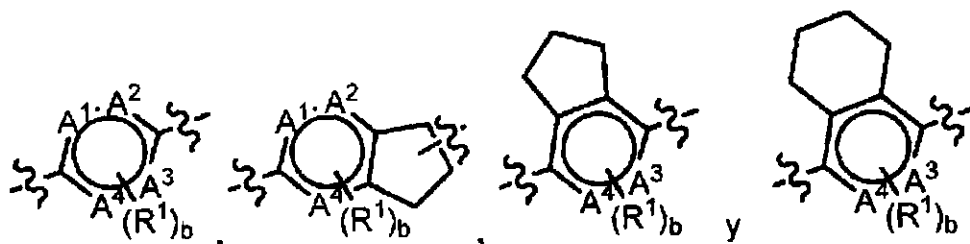
el subíndice b es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice g es 0, 1, 2 o 3 y;

el subíndice n es independientemente 0, 1 o 2;

con la condición de que el compuesto no es 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo, ácido 3-(4-((3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, ácido 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, 3-(4-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoato de etilo y ácido 3-(3-fluoro-5-metil-4-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico.

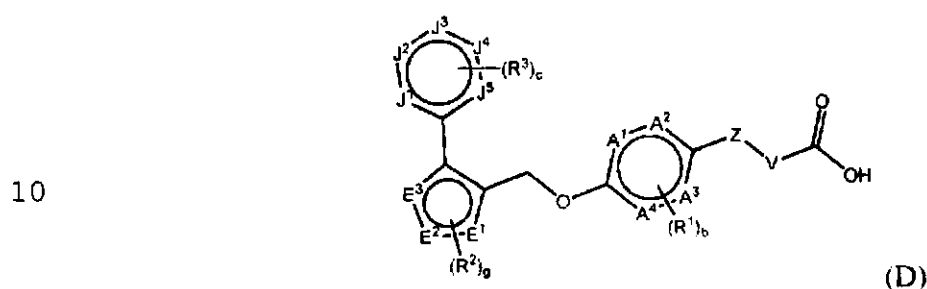
En algunos aspectos, X es $-CH_2-$; Y es $-O-$; Z es $-(CR^4R^5)_n$; y V es un enlace. En algunos aspectos, Q se selecciona del grupo que consiste de



66

en donde A^1 , A^2 , A^3 y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N y R^1 y el subíndice b son como se definen previamente.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (D)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N;

J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 es N;

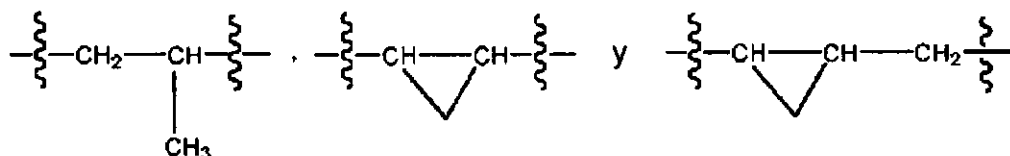
cada R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-6} , alquenilo C_{2-6} sustituido, alquinilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} sustituido, ciano, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

el subíndice c es 0, 1, 2 o 3; y

E^1 , E^2 , E^3 , R^1 , R^2 , Z, V, R^a , R^b , el subíndice b y el subíndice g son como se definen previamente.

En algunos aspectos, Z y V tomados en conjunto se

seleccionan del grupo que consiste de



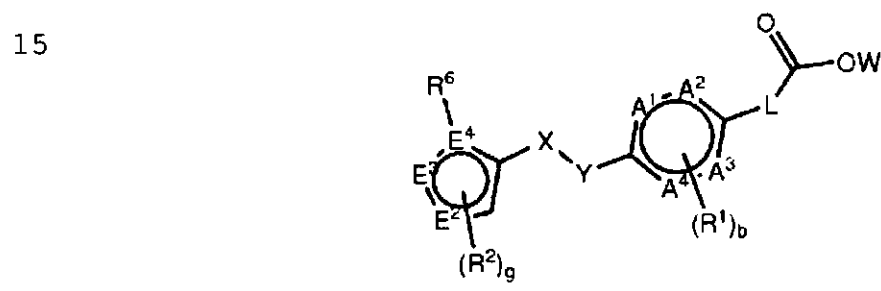
5 En algunos aspectos, E^1 es C y uno de E^2 y E^3 es N y el otro de E^2 y E^3 es O, o N.

En algunos aspectos, A^1 , A^2 , A^3 y A^4 todos son C. En aspectos adicionales, J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 todos son C.

10 En algunos aspectos, el subíndice g es 0 o 1; el subíndice c es 0 o 1 y el subíndice b es 0, 1 o 2.

En algunos aspectos, R^1 es halo, alquilo C_{1-3} o CF_3 ; g es 0 o g es 1 y R^2 es CH_3 ; y R^3 es alquilo C_{1-4} o halo.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (I)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 es N;

E^4 es C o N;

25 E^2 y E^3 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, N, y S, con la condición de que E^2 y E^3 no son ambos C o ambos S;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

L es $-(CR^4R^5)_n-$ en donde opcionalmente uno $-(CR^4R^5)-$ se reemplaza con $-O-$ o $-S-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

- 5 el subíndice b es 0, 1, o 2;
 el subíndice g es 0, 1, o 2;
 el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, 10 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que 15 consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

20 cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , y alquino C_{2-10} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y 25 alcoxi C_{1-6} ;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ;

69

opcionalmente uno de R^4 y uno de R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-6} ; y

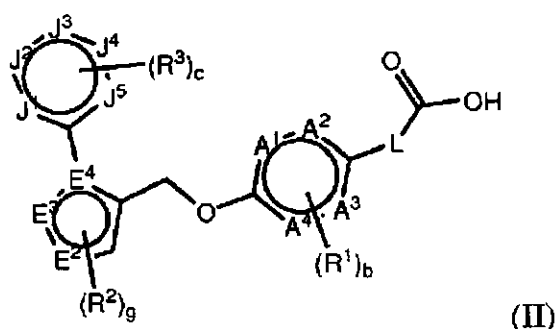
R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

con la condición de que cuando n es 0, X es CH_2 , Y es O , y R^6 es 2-clorofenilo, luego R^2 no es 3-trifluorometilo; y con la condición de que el compuesto no es ácido 2-[[4-([1-(2-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-

il]metil]oxi)fenil]oxi)propanoico.

En algunos aspectos, E^2 es C . En aspectos adicionales, E^3 y E^4 son N .

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (II)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C , con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 es N ;

el subíndice c es 0, 1, 2, o 3;

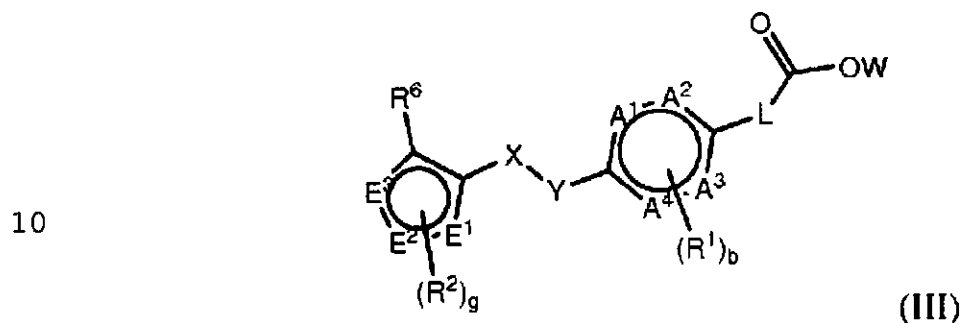
R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10}

70

sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$; y

R^a , R^b , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , E^2 , E^3 , E^4 , L, R^1 , R^2 , el subíndice b, y subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (I).

5 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (III)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 15 2 de A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 es N;

uno de E^1 , E^2 , y E^3 es N o S y el otro de E^1 , E^2 , y E^3 es independientemente C o N;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

20 L es $-(CR^4R^5)_n$ en donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ se reemplaza con $-O-$, o $-S-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

el subíndice b es 0, 1, o 2;

25 el subíndice g es 0, 1, o 2;

el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido,

21

cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ sustituido, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a, y -S(O)₂R^a;

5 R² está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ sustituido, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -
10 NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a, y -S(O)₂R^a;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, y alquinilo C₂₋₁₀;

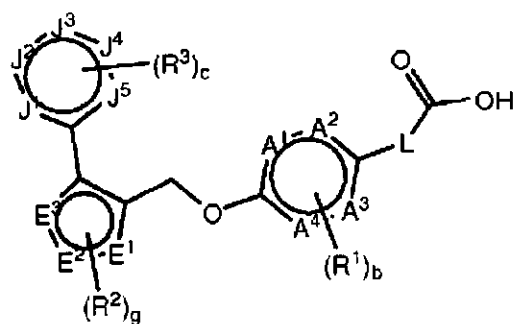
R⁴ está seleccionado independientemente del grupo que
15 consiste de H, fluoro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alcoxi C₁₋₆;

R⁵ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alcoxi C₁₋₆;

20 opcionalmente uno de R⁴ y uno de R⁵ se ciclizan para formar un anillo saturado C₃₋₆; y

R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

25 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (IV)



(IV)

72

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 es N;

5 el subíndice c es 0, 1, 2, o 3; y

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$; y

R^a , R^b , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , E^1 , E^2 , E^3 , L, R^1 , R^2 , el subíndice b, y el subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (III).

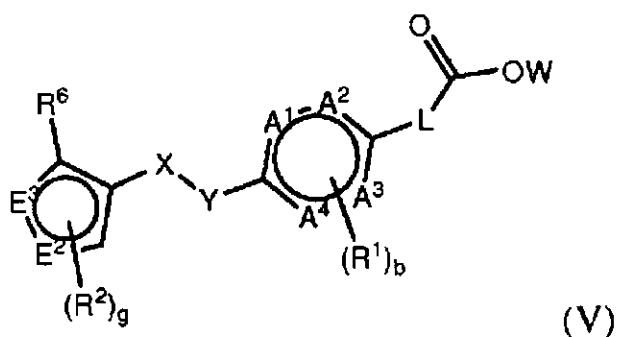
15 En algunos aspectos, E^1 es S. En aspectos adicionales, E^2 y E^3 son N.

En otros aspectos, E^1 es S y E^3 es N.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

(V)

20



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 es N;

uno de E^2 y E^3 es N y el otro de E^2 y E^3 es O, N, o S;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

L es $-(CR^4R^5)_n-$ en donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ se
5 reemplaza con $-O-$, o $-S-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

el subíndice b es 0, 1, o 2;

el subíndice g es 0, 1, o 2;

10 el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino sustituido
15 C_{2-10} , CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10}
20 sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido,
25 cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , y alquino C_{2-10} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ;

24

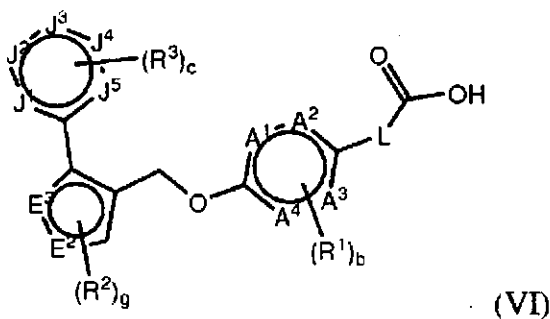
R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ;

5 opcionalmente uno de R^4 y uno de R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-6} ; y

R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido;

10 con la condición de que el compuesto no es ácido 3-(3-fluoro-5-metil-4-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, ácido 3-(4-((3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, o ácido 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico.

15 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VI)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

25 J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 es N;

el subíndice c es 0, 1, 2, o 3;

R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido,

25

cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$; y

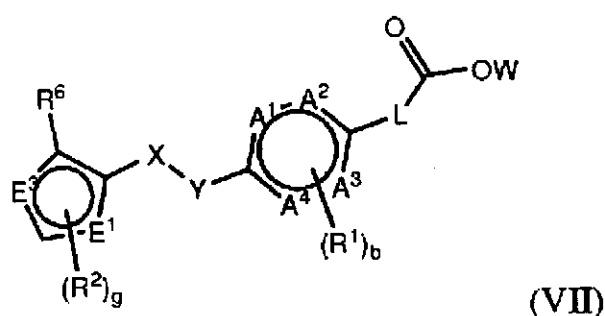
5 R^a , R^b , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , E^2 , E^3 , L, R^1 , R^2 , el subíndice b, y el subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (V).

En algunos aspectos, E es O.

En algunos aspectos, E^3 es N.

En algunos aspectos, E^2 es O y E^3 es N.

10 En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (VII)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

20 A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N;

uno de E^1 y E^3 es N y el otro de E^1 y E^3 es O, o S;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

25 L es $-(CR^4R^5)_n-$ en donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ se reemplaza con $-O-$, o $-S-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

el subíndice b es 0, 1, o 2;

26

el subíndice g es 0, 1, o 2;

el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, 5 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que 10 consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

15 cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , alquilo sustituido C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , alquenilo C_{2-10} , y alquinilo C_{2-10} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y 20 alcoxi C_{1-6} ;

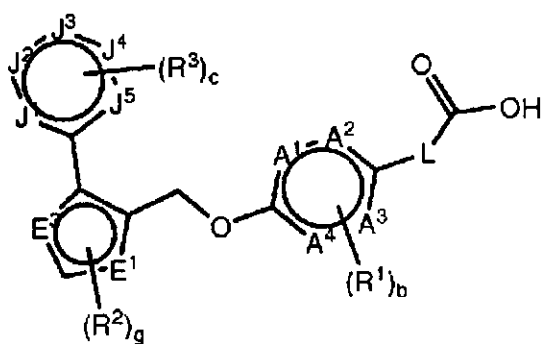
R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ; opcionalmente uno de R^4 y uno de R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-6} ; y

25 R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

22

(VIII)



(VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

J¹, J², J³, J⁴, y J⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J¹, J², J³, J⁴, y J⁵ es N;

el subíndice c es 0, 1, 2, o 3; y

R³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alquenilo C₂₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀ sustituido, alquinilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀ sustituido, CN, -OR^a, -NR^aR^b, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^b, -NR^aC(O)R^b, -SR^a, -S(O)R^a, y -S(O)₂R^a; y

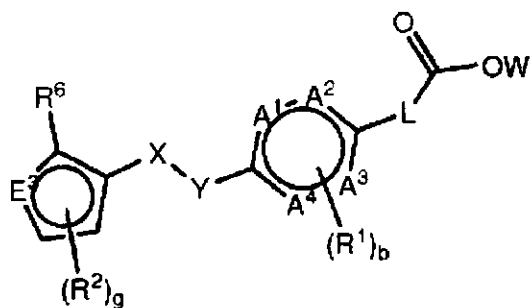
R^a, R^b, A¹, A², A³, A⁴, E¹, E³, L, R¹, R², el subíndice b, y subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (VII).

En algunos aspectos, E¹ es S. En aspectos adicionales, E³ es N.

En algunos aspectos, E¹ es N. En aspectos adicionales, E³ es S.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

(IX)



(IX)

78

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 es N;

5 E^3 se selecciona del grupo que consiste de O, N, y S;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-NH-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, y $-S(O)_2-$;

L es $-(CR^4R^5)_n-$ en donde opcionalmente un $-(CR^4R^5)-$ se reemplaza con $-O-$, o $-S-$;

10 W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

el subíndice b es 0, 1, o 2;

el subíndice g es 0, 1, o 2;

el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4;

15 R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

20 R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

25 cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido,

cicloalquilo C₃₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, y alquino C₂₋₁₀;

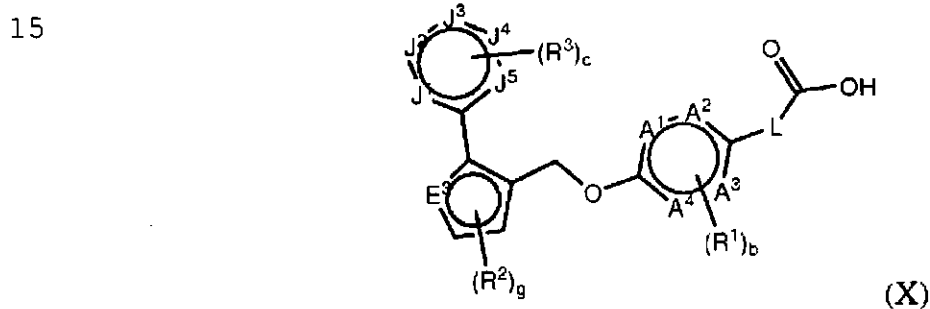
R⁴ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alcoxi C₁₋₆;

5 R⁵ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, y alcoxi C₁₋₆;

opcionalmente uno de R⁴ y uno de R⁵ se ciclizan para formar un anillo saturado C₃₋₆; y

10 R⁶ se selecciona del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (X)



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

J¹, J², J³, J⁴, y J⁵ están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J¹, J², J³, J⁴, y J⁵ es N;

el subíndice c es 0, 1, 2, o 3;

25 R³ está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C₁₋₁₀, alquilo C₁₋₁₀ sustituido, cicloalquilo C₃₋₇, cicloalquilo C₃₋₇ sustituido, alqueno C₂₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀ sustituido, alquino C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀

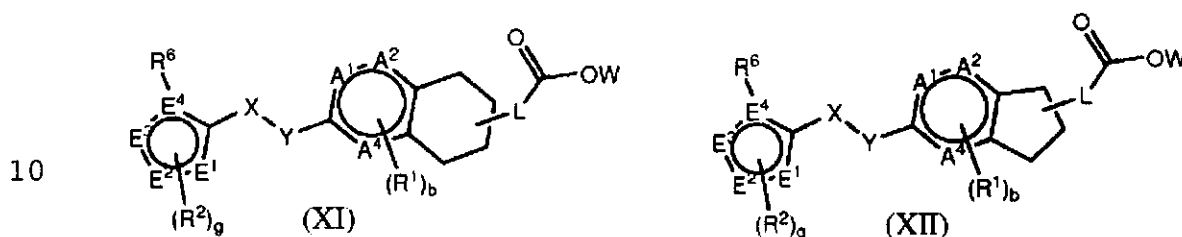
80

sustituido, CN, $-\text{OR}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$, $-\text{SR}^a$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, y $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$; y

R^a , R^b , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , E^3 , L, R^1 , R^2 , el subíndice b, y el subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (IX).

5 En algunos aspectos, E^3 es O.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula (XI) o (XII)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A^1 , A^2 , y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de

15 A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 es N;

E^4 es C o N;

E^1 , E^2 , y E^3 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, N, O y S; con la condición de que cuando uno de E^1 , E^2 , o E^3 es O, o S, el otro de E^1 , E^2 , o E^3 es

20 independientemente C o N;

uno de X e Y es CH_2 y el otro de X e Y se selecciona del grupo que consiste de CH_2 , $-\text{NH}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, y $-\text{S}(\text{O})_2-$;

L es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n-$ en donde opcionalmente un $-(\text{CR}^4\text{R}^5)-$ se reemplaza con $-\text{O}-$, o $-\text{S}-$;

25 W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , y alquilo C_{1-10} sustituido;

el subíndice b es 0, 1, o 2;

el subíndice g es 0, 1, o 2;

81

el subíndice n es 0, 1, 2, 3, o 4;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} ,
 5 alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido,
 10 cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-10} , alqueno C_{2-10} sustituido, alquino C_{2-10} , alquino C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del
 15 grupo que consiste de H, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-10} , alqueno C_{2-10} , y alquino C_{2-10} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ;

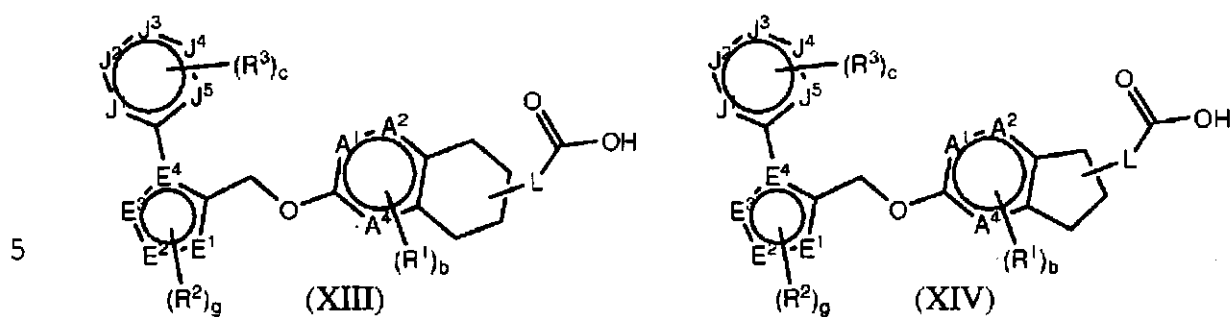
20 R^5 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, fluoro, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, y alcoxi C_{1-6} ;

opcionalmente uno de R^4 y uno de R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-6} ; y

25 R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, y heteroarilo sustituido.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de la Fórmula

(XIII) o (XIV)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

10 J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1, o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 es N;

el subíndice c es 0, 1, 2, o 3;

15 R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquenilo C_{2-10} , alquenilo C_{2-10} sustituido, alquinilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, y $-S(O)_2R^a$; y

20 R^a , R^b , A^1 , A^2 , A^4 , E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , L, R^1 , R^2 , el subíndice b, y el subíndice g son como se definen previamente por la Fórmula (XI y XII).

En algunos aspectos, E^1 y E^2 son C. En aspectos adicionales, E^3 y E^4 son N.

En aspectos se proporcionan compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos 25 que tienen las mismas características en combinación con cualquiera de las modalidades y características de arriba.

En algunos aspectos, L es $-(CR^4R^5)_2-$. En algunos aspectos adicionales, J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 son C. En otros aspectos

adicionales A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 son C. Todavía en otros aspectos, J^1 , J^2 , J^3 , J^4 , y J^5 son C y A^1 , A^2 , A^3 , y A^4 son C.

En algunos aspectos, L es $-(CR^4R^5)_2-$ y R^3 es halo, alquilo C_{1-10} , o alquilo C_{1-10} sustituido. En algunos aspectos adicionales R^2 es alquilo C_{1-10} o alquilo C_{1-10} sustituido. Todavía en aspectos adicionales R^1 es halo, alquilo C_{1-10} , alquilo C_{1-10} sustituido, alcoxi C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} sustituido.

En algunos aspectos, L es $-(CR^4R^5)_2-$, R^1 es halo, R^2 es alquilo C_{1-10} , y R^3 es halo o alquilo C_{1-10} sustituido.

En algunos aspectos, R^6 se selecciona del grupo que consiste de alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi, y alcoxi sustituido. En algunos aspectos, R^6 se selecciona del grupo que consiste de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y t-butilo.

En una modalidad, se proporcionan profármacos de éster de los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV). En algunas modalidades, los profármacos de éster son compuestos en donde el grupo de ácido carboxílico se deriva para ser un éster, tal como cuando W en las fórmulas es alquilo o alquilo sustituido.

En otras modalidades se proporcionan agonistas de compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos o intermediarios sintéticos de los mismos como se ejemplifica en la sección de Ejemplos Químicos a continuación.

Preparación de los Compuestos de la invención

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse en un número de formas familiares para alguien experimentado en la técnica de síntesis química orgánica. La ruta sintética de los compuestos en la presente invención no se limita a los métodos

84

resumidos en la presente o como se proporcionan en los Ejemplos. Los compuestos individuales pueden requerir manipulación de las condiciones con objeto de acomodar varios grupos funcionales y pueden requerir uso apropiado de grupos protectores. La purificación, si es necesaria, puede lograrse en una columna en gel de sílice eluida con el sistema de solvente orgánico apropiado. También, la HPLC de fase inversa o recristalización puede emplearse.

10 *Composiciones y Métodos de Tratamiento*

De acuerdo con la presente invención se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico. El método comprende administrar a un sujeto que necesita de tal tratamiento una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

En otro aspecto, se proporcionan métodos para elevar los niveles intracelulares de Ca^{2+} en una célula que expresa GPR120. El método comprende exponer una célula que expresa GPR120 a un compuesto de la invención. Los niveles Ca^{2+} se determinan por los métodos descritos en la sección de Ejemplos en la presente.

En una modalidad, la célula que expresa GPR120 es una célula pancreática, una célula de islote, o una célula beta, una célula endocrina intestinal, una célula L o una célula K.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para estimular la producción de insulina en un mamífero, en particular un humano. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la

administración de un compuesto al sujeto, la insulina se produce por las células beta. El Ejemplo Biológico 3 proporciona métodos detallados por los cuales un técnico experimentado puede medir la secreción de insulina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de un compuesto de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para estimular la secreción de insulina en un mamífero, en particular un humano. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, la insulina se secreta en el torrente sanguíneo por las células beta.

Un aspecto adicional de la invención proporciona un método para estimular secreción de insulina dependiente de glucosa en un mamífero, en particular un humano. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero. Después de la administración al sujeto, la insulina se secreta en el torrente sanguíneo por las células beta en una manera dependiente de glucosa. El Ejemplo Biológico 4 proporciona métodos que muestran los efectos disminuidos de glucosa en la sangre de los compuestos de la invención.

En otra modalidad, la invención proporciona métodos para disminuir la glucosa en la sangre en un mamífero, preferiblemente un humano. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, los niveles de glucosa en la sangre se disminuyen. El método comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de la invención. Los niveles de

glucosa en la sangre se miden fácilmente por numerosos dispositivos que vigilan la glucosa comercialmente disponibles que miden la glucosa en la sangre de muestras de sangre u orina. La glucosa en la sangre también puede medirse por glucómetros
5 comercialmente disponibles que no requieren muestras de sangre u orina. Los Ejemplos Biológicos 3 y 4 proporcionan métodos que enseñan cómo medir las mejoras en los parámetros de diabetes, incluyendo vigilancia de glucosa en la sangre.

Otro aspecto de la invención proporciona un método para
10 estimular la producción de incretina en un mamífero, en particular un humano. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención al mamífero. En respuesta a la administración de un compuesto al sujeto, el péptido 1 tipo glucagón y polipéptido insulínotropo dependiente
15 de glucosa se produce por las células endocrinas intestinales. El Ejemplo Biológico 5 proporciona métodos detallados por los cuales un técnico experimentado puede medir la producción de incretina en animales de laboratorio en respuesta a la administración de un compuesto de la invención.

20

Terapia de combinación

Como se anota arriba, los compuestos de la presente invención, en algunos casos, se usarán en combinación con otros agentes terapéuticos para traer más o menos un efecto deseado. La
25 selección de agentes adicionales, en gran parte, dependerá de la terapia objetivo deseada (ver, por ejemplo, Turner N, et al., *Prog. Drug Res.* (1998) 51:33-94; Haffner S, *Diabetes Care* (1998) 21:160-178; y DeFronzo R, et al. (eds.), *Diabetes Reviews* (1997)

Vol. 5 No. 4). Un número de estudios han investigado los beneficios de terapias de combinación con agentes orales (ver, por ejemplo, Mahler R, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) 84:1165-71; United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UKPDS 28, *Diabetes Care* (1998) 21:87-92; Bardin CW (ed.), *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism*, 6a Ed. (Mosby - Year Book, Inc., St. Louis, MO 1997); Chiasson J, et al., *Ann. Intern. Med.* (1994) 121:928-935; Coniff R, et al., *Clin. Ther.* (1997) 19:16-26; Coniff R, et al., *Am. J. Med.* (1995) 98:443-451; e Iwamoto Y, et al., *Diabet. Med.* (1996) 13:365-370; Kwiterovich P, *Am. J. Cardiol* (1998) 82(12A):3U-17U). Estos estudios indican que la modulación de diabetes puede mejorarse además por la adición de un segundo agente para el régimen terapéutico. La terapia de combinación incluye la administración de una formulación de dosificación farmacéutica sencilla que contiene un compuesto que tiene la estructura general de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y cada agente activo en su formulación de dosificación farmacéutica separada propia. Por ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4 puede administrarse al sujeto humano junto con una composición de dosificación oral sencilla, tales como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación orales separadas. Donde se usan formulaciones de dosificación separadas, un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse en esencialmente el mismo tiempo (esto es, concurrentemente), o en tiempos separadamente en etapas

(esto es, secuencialmente). La terapia de combinación se entiende para incluir todos estos regímenes.

Un ejemplo de terapia de combinación puede apreciarse al modular (prevenir el comienzo de los síntomas o complicaciones asociadas con) la diabetes (o tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar diabetes y sus síntomas, complicaciones, y trastornos relacionados), en donde los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden usarse efectivamente en combinación con, por ejemplo, biguanidas (tales como metformina); tiazolidindionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona, y rosiglitazona); inhibidores de dipeptidil-peptidasa-4 ("DPP4") (tales como vildagliptina y sitagliptina); agonistas del receptor de péptido-1 tipo glucagón ("GLP-1") (tales como exanatida) (o imitadores GLP-1); agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR delta doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; agonistas pan PPAR o agonistas parciales; deshidroepiandrosterona (también referida como DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO₄); antiglucocorticoides; inhibidores TNF α ; inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol, y voglibosa); sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida, y glipizida); pramlintida (un análogo sintético de la amilina de hormona humana); otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona, y nateglinida); insulina (o imitadores de insulina); antagonistas del receptor de glucagón; péptido inhibidor gástrico ("GIP"); o imitadores GIP; así como los agentes activos discutidos a

89

continuación para tratar obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y/o síndrome metabólico.

Otro ejemplo de terapia de combinación puede apreciarse al tratar obesidad o trastornos relacionados con obesidad, en donde los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden usarse efectivamente en combinación con, por ejemplo, fenilpropanolamina, fenteramina; dietilpropiona; mazindol; fenfluramina; dexfenfluramina; fentiramina, agentes agonistas del adrenoceptor β -3; sibutramina; inhibidores de lipasa gastrointestinal (tales como orlistat); y leptinas. Otros agentes usados al tratar obesidad o trastornos relacionados con la obesidad en donde los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden usarse efectivamente en combinación con, por ejemplo, antagonistas del receptor canabinoide-1 ("CB-1") (tales como rimonabante); agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR delta doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; agonistas pan PPAR o agonistas parciales; neuropéptido Y; enterostatina; colecitoquinina; bombesina; amilina; receptores de histamina H₃; receptores de dopamina D₂; melanocito que estimula la hormona; factor que libera la corticotrofina; galanina; y ácido gamma amino butírico (GABA).

Todavía otro ejemplo de terapia de combinación puede apreciarse al modular la hiperlipidemia (tratar la hiperlipidemia y sus complicaciones relacionadas), en donde los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden usarse efectivamente en combinación con, por ejemplo, estatinas (tales como atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, y

simvastatina), inhibidores CETP (tales como torcetrapib); un inhibidor de absorción de colesterol (tales como ezetimibe); agonistas o agonistas parciales PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR delta doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; agonistas pan PPAR o agonistas parciales; derivados de ácido fenofibrico (tales como gemfibrozil, clofibrato, fenofibrato, y bezafibrato); resinas que enlazan al ácido biliar (tales como colestipol o colestiramina); ácido nicotínico; probucol; betacaroteno; vitamina E; o vitamina C.

Un ejemplo adicional de terapia de combinación puede apreciarse al modular aterosclerosis, en donde un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) se administra en combinación con uno o más de los siguientes agentes activos: un agente antihiperlipidémico; un agente que eleva el HDL en el plasma; un agente antihipercolesterolémico, tales como un inhibidor de biosíntesis del colesterol, por ejemplo, un inhibidor de reductasa CoA de hidroximetilglutarilo (HMG) (también referido como estatinas, tales como lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, y atorvastatina); un inhibidor de HMG-CoA sintasa; un inhibidor de escualeno epoxidasa; o un inhibidor de escualeno sintetasa (también conocido como un inhibidor de escualeno sintasa); un inhibidor de aciltransferasa de colesterol acil-coenzima A (ACAT), tales como melinamida; probucol; ácido nicotínico y las sales de los mismos y niacinamida; un inhibidor de la absorción de colesterol, tales como β -sitosterol; una resina de intercambio de anión

secuestrante de ácido biliar, tales como derivados de colestiramina, colestipol o dialquilaminoalquilo de un dextrano reticulado; un inductor del receptor LDL; fibratos, tales como clofibrato, bezafibrato, fenofibrato, y gemfibrizol; vitamina B₆ (también conocida como piridoxina) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales como la sal de HCl; vitamina B₁₂ (también conocida como cianocobalamina); vitamina B₃ (también conocida como ácido nicotínico y niacinamida); vitaminas antioxidantes, tales como vitamina C y E y caroteno beta; un bloqueador β ; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de enzima que convierte a la angiotensina; agonistas o agonistas parciales PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales PPAR delta; agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR delta doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; agonistas pan PPAR o agonistas parciales; y un inhibidor de agregación de plaqueta, tales como antagonistas del receptor de fibrinógeno (esto es, antagonistas del receptor de fibrinógeno IIb/IIIa de glicoproteína) y aspirina. Como se anota arriba, los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden administrarse en combinación con más de un agente activo adicional, por ejemplo, una combinación de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) con un inhibidor de HMG-CoA reductasa (por ejemplo, atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, y simvastatina) y aspirina, o un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) con un inhibidor de HMG-CoA reductasa y un bloqueador β .

Adicionalmente, una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más agentes activos seleccionados del grupo que consiste de: un agente antihiperlipidémico; un agente que eleva el HDL en plasma; un agente antihipercolesterolémico, tales como un inhibidor de biosíntesis de colesterol, por ejemplo, un inhibidor de HMG-CoA reductasa; un inhibidor de HMG-CoA sintasa; un inhibidor de escualeno epoxidasa, o un inhibidor de escualeno sintetasa (también conocido como inhibidor de escualeno sintasa); un inhibidor de aciltransferasa de colesterol de acil-coenzima A; probucol; ácido nicotínico y las sales de los mismos; inhibidores CETP tales como torcetrapib; un inhibidor de la absorción de colesterol tales como ezetimiba; agonistas o agonistas parciales PPAR alfa; agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR delta; PPAR alfa doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; PPAR delta doble, agonistas o agonistas parciales PPAR gamma; agonistas pan PPAR o agonistas parciales; niacinamida; un inhibidor de la absorción de colesterol; una resina de intercambio de anión secuestrante de ácido biliar; un inductor del receptor LDL; clofibrato, fenofibrato, y gemfibrozil; vitamina B₆ y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; vitamina B₁₂; una vitamina anti-oxidante; un bloqueador β ; un antagonista de angiotensina II; un inhibidor de enzima que convierte la angiotensina; un inhibidor de agregación de plaqueta; un antagonista del receptor de fibrinógeno; aspirina; fentiraminas, agonistas del receptor adrenérgico β -3; sulfonilureas, biguanidas, inhibidores de α -glucosidasa, otros secretagogos de

insulina, y la insulina pueden usarse juntos para la preparación de una composición farmacéutica útil para los tratamientos descritos arriba.

Un ejemplo adicional de terapia de combinación puede 5 apreciarse al modular el síndrome metabólico (o tratar el síndrome metabólico y sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados), en donde los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden usarse efectivamente en combinación con, por ejemplo, los agentes activos discutidos arriba para modular o 10 tratar diabetes, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis, y/o sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados respectivos.

En una modalidad adicional, un compuesto de la presente invención puede administrarse en combinación con ácido 15 halofénico, un éster de ácido halofénico, u otro profármaco de ácido halofénico, preferiblemente con éster de 2-acetiloaminoetilo del ácido (-)-(4-clorofenil)-(3-trifluorometilfenoxi)-acético.

En particular, esta invención proporciona métodos para 20 tratar un mamífero, en particular un humano al administrar un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4.

Los inhibidores DPP4 útiles en la presente invención son sitagliptina (Merck), vildagliptina (Novartis), BMS-477118 (saxagliptina) (Bristol-Myers Squibb), R1438 (amino- 25 metilpiridina) (Roche), NVP DPP728 (Novartis), PSN9301 (Prosidion), P32/98 (isoleucina tiozolidida) (Probiodrugs), GSK823093C (Denagliptin) (Glaxo Smithkline), SYR-322 (Alogliptin) (Takeda), NN-7201 (NovoNordisk), ALS2-0426 (Alantox). (Green BD,

a4

Flatt PR, Bailey CJ, Dipeptidyl peptidase IB (DPP4) inhibitors: a newly emerging drug class for the treatment of Type II diabetes, Diabetes Vase. Dis. Res. 2006, 3:159-165). Los inhibidores DPP4 preferidos son sitagliptina, vildagliptina, Denagliptina, saxagliptina, y alogliptina). Los inhibidores CPP4 aún más preferidos son sitagliptina y vildagliptina.

El compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 se administran en una dosificación sencilla o en dosificaciones separadas. La dosificación sencilla se administra una vez al día o veces múltiples al día. Cuando el compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 se administran en dosificaciones separadas, las dosificaciones pueden administrarse una vez al día o veces múltiples al día.

La dosificación de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 puede dosificarse al mismo tiempo, dentro de varios minutos, o separados por horas. A manera de ejemplo, un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 pueden dosificarse juntos en la mañana, sin dosificación adicional por el resto del día. Alternativamente, en la mañana, un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4 se dosifica seguido con una segunda dosis de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y/o un inhibidor DPP4 en la tarde o después de la comida.

Puede ser necesario administrar dosificaciones del compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y/o inhibidor DPP4 una vez al día o más de una vez al día, o antes o después de la comida, como será aparente para aquellos experimentados en la técnica. Además, se nota que el profesional de la salud o médico que trata

95

conocerá cómo y cuándo iniciar, interrumpir, ajustar, o terminar la terapia en conjunto con la respuesta del paciente individual.

En una modalidad, cuando el compuesto de la presente invención y el inhibidor DPP4 se administran en una dosificación sencilla, el compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 se formulan en una píldora sencilla, comprimido sencillo, o una cápsula sencilla. Cuando el compuesto de la Fórmula (I), (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 se administran en dosificaciones separadas, el compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) se formula en una píldora, comprimido o cápsula y el inhibidor DPP4 se formula en una píldora o cápsula separada.

Cuando el compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 se administran en dosificaciones separadas, el compuesto de esta invención puede administrarse primero y el inhibidor DPP4 puede administrarse después, siguiendo la administración del compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV). Alternativamente, el inhibidor DPP4 puede administrarse primero y el compuesto de esta invención puede administrarse después, siguiendo la administración del inhibidor DPP4. El tiempo entre la primera administración y la segunda administración puede variarse por un practicante experimentado. En una modalidad, la primera administración (un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) o inhibidor DPP4), es seguida inmediatamente por la segunda administración (un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) o inhibidor DPP4). En otra modalidad, la segunda administración está dentro de 2 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, o 60 minutos, 1 hora, 2 horas, 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, o

12 horas después de la primera administración. Aún otra modalidad se proporciona para la administración de un compuesto por la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e/o inhibidor DPP4 en la mañana seguida por la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e/o inhibidor DPP4 en la noche.

Además, la presente invención se proporciona para kits con dosis unitarias de los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e/o inhibidor DPP4, ya sea en dosis inyectables u orales. Además de los recipientes que contienen las dosis unitarias será un inserto de paquete informativo que describe el uso y beneficios concomitantes de los fármacos en el tratamiento de diabetes tipo II, obesidad, hiperlipidemia, aterosclerosis y síndrome metabólico, y/o sus síntomas, complicaciones y trastornos relacionados respectivos. Los compuestos y dosis unitarias preferidas son aquellas descritas en la presente arriba.

Otro aspecto de esta invención proporciona métodos para disminuir los niveles de glucosa en la sangre en un sujeto al administrar un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de glucosa en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4. Los niveles de glucosa en la sangre se miden fácilmente por numerosos dispositivos comercialmente disponibles que vigilan la glucosa, que miden la glucosa en la sangre de muestras de sangre u orina, o como se enseña en la presente. La

glucosa en la sangre también puede medirse por glucómetros comercialmente disponibles que no requieren muestras de sangre u orina.

Otro aspecto de esta invención proporciona métodos para
5 disminuir los niveles de insulina en la sangre en un sujeto al administrar un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas
10 para medir los niveles de insulina en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de esta invención y un inhibidor DPP4. Los niveles de insulina en la sangre se miden fácilmente por ensayos que vigilan la insulina bien conocidos, que miden la insulina de muestras de sangre u orina, o como se
15 enseña en la presente.

En otro aspecto, esta invención proporciona métodos para incrementar los niveles en la sangre de incretinas en un sujeto al administrar un compuesto de esta invención y un inhibidor DPP4. Las incretinas son GLP-1 y GIP. El método comprende
20 administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de incretina en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. Los niveles de
25 incretina en la sangre se miden fácilmente por ensayos vigilados de incretina bien conocidos, o como se enseña en la presente.

Aún otro aspecto de esta invención proporciona métodos para disminuir los niveles de triglicéridos en la sangre en un sujeto

al administrar un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir
5 los niveles de triglicéridos en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4. Los niveles de triglicéridos en la sangre se miden fácilmente por numerosos dispositivos comercialmente disponibles que miden los niveles de triglicéridos en la sangre
10 de muestras de sangre.

Un aspecto adicional de esta invención proporciona métodos para disminuir el vaciado gástrico en un sujeto al administrar un compuesto de la invención y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la
15 Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir los niveles de incretina en la sangre antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. Los niveles de incretina en la sangre se miden fácilmente por
20 ensayos que vigilan la incretina bien conocidos, o como se enseña en la presente.

Otro aspecto de esta invención proporciona métodos para incrementar la producción de insulina en las células de islote de un sujeto al administrar un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y
25 (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir la producción de insulina en las células

de islote o células beta del páncreas antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. La producción de insulina de islotes y células beta se miden fácilmente por ensayos bien conocidos, o como se enseña en la presente.

Aún en otro aspecto, esta invención proporciona métodos para conservar la función de islote en un sujeto al administrar un compuesto de la invención y un inhibidor DPP4. El método comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 al mamífero. El método comprende además etapas para medir la función de islotes o capacidad de las células beta para producir la insulina antes y después de la administración de un compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y un inhibidor DPP4. La producción de insulina de islotes y células beta se miden fácilmente por ensayos bien conocidos, o como se enseña en la presente.

Los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) que se usan en los métodos de la presente invención pueden incorporarse en una variedad de formulaciones y medicamentos para administración terapéutica. Más particularmente, los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden formularse en composiciones farmacéuticas en combinación con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, apropiados, y pueden formularse en preparaciones en formas sólidas, semi-sólidas, líquidas o gaseosas, tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, grageas, geles, mezclas espesas, ungüentos, soluciones, supositorios, inyecciones, inhalantes y aerosoles. Como tales, la administración de los compuestos puede alcanzarse en varias

formas, incluyendo administración oral, bucal, rectal, parenteral, intraperitoneal, intradérmica, transdérmica, y/o intratraqueal. Por lo tanto, el compuesto puede administrarse en una manera local en vez de sistémica, en un depósito o formulación de liberación sostenida. Además, los compuestos pueden administrarse en una liposoma.

Los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden formularse con excipientes comunes, diluyentes o portadores, y comprimirse en comprimidos, o formularse como elixires o soluciones para administración oral conveniente, o administrarse por las rutas intramusculares o intravenosas. Los compuestos pueden administrarse transdérmicamente, y pueden formularse como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) pueden administrarse solos, en combinación uno con el otro, o pueden usarse en combinación con otros compuestos conocidos.

Las formulaciones adecuadas para uso en la presente invención se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Company (1985) Filadelfia, PA, 17a ed.), que se incorpora en la presente para referencia. Por lo tanto, para una breve revisión de los métodos para suministro de fármaco, ver, Langer, *Science* (1990) 249:1527-1533, que se incorpora en la presente para referencia. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente pueden fabricarse en una manera que se conoce por aquellos de experiencia en la técnica, esto es, por medio de procesos de mezclar, disolver, granular, hacer en grageas, levigar, emulsificar, encapsular, atrapar o liofilizar convencionales. Los siguientes métodos y excipientes son

meramente ejemplares y están en una forma no limitada.

Para inyección, el compuesto de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidor DPP4 pueden formularse en preparaciones al disolver, suspender o emulsificarlos en un solvente acuoso o no acuoso, tales como aceites vegetales u otros similares, glicéridos de ácido alifático sintéticos, ésteres de ácidos alifáticos superiores o propilen glicol; y si se desea, con aditivos convencionales tales como solubilizadores, agentes isotónicos, agentes de suspensión, agentes emulsificantes, estabilizadores y conservadores. Preferiblemente, los compuestos de la presente invención pueden formularse en soluciones acuosas, preferiblemente en soluciones amortiguadoras fisiológicamente compatibles tales como solución de Hanks, solución de Ringer, o solución amortiguadora salina fisiológica. Para administración transmucosal, los penetrantes apropiados para la barrera a permearse se usan en la formulación. Tales penetrantes se conocen generalmente en la técnica.

Para administración oral, los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) e inhibidores DPP4 pueden formularse fácilmente al combinarse con portadores farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos a formularse como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, emulsiones, suspensiones lipofílicas e hidrofílicas, líquidos, geles, jarabes, mezclas espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un paciente a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse al mezclar los compuestos con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante, y procesando la mezcla de

gránulos, después de agregar auxiliares adecuados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de gragea. Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol, o sorbitol; preparaciones
5 de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de papa, gelatina, goma de tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, carboximetilcelulosa de sodio, y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden agregarse agentes desintegrantes, tales como el
10 polivinil pirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal de los mismos tales como alginato de sodio.

Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, pueden usarse soluciones de azúcar concentradas, que pueden opcionalmente contener goma
15 arábica, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca, y solventes orgánicos adecuados o mezclas de solvente. Los colorantes o pigmentos pueden agregarse a los recubrimientos de comprimidos o grageas para identificación o para caracterizar
20 diferentes combinaciones de dosis de compuesto activas.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas suaves, selladas, hechas de gelatina y un plastificante, tales como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de
25 ajuste a presión pueden contener los ingredientes activos en mezcla con el relleno tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas suaves,

los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida, o polietilen glicoles líquidos. Además, pueden agregarse estabilizadores. Todas las formulaciones para administración oral
5 deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas en una manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso
10 de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en la forma de una presentación de rocío en aerosol de paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono
15 u otro gas adecuado, o de inhaladores libres de propelente, de polvo seco. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse al proporcionar una válvula para suministrar una cantidad medida. Las cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para uso en un inhalador o insuflador pueden
20 formularse que contienen una mezcla de polvo del compuesto y una base en polvo adecuada tales como lactosa o almidón.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección por bolo o infusión continua. Las formulaciones por inyección pueden
25 presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampulas o en recipientes de dosis múltiple, con un conservador agregado. Las composiciones pueden tomar tales formas como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos acuoso o de

aceite, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble al agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones de inyección de aceite apropiadas. Los vehículos o solventes lipofílicos adecuados incluyen aceites de grasa tales como aceite de ajonjolí, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetil celulosa de sodio, sorbitol, o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizadores adecuados o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua libre de pirógeno estéril, antes del uso.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, carboceras, polietilenglicoles u otros glicéridos, todos de los cuales se funden a temperatura corporal, pero se solidifican a temperatura ambiente.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden

administrarse por implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. De esta manera, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales hidrofóbicos o poliméricos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados con moderación solubles, por ejemplo, como una sal con moderación soluble.

Alternativamente, otros sistemas de suministro para compuestos farmacéuticos hidrofóbicos pueden emplearse. Las liposomas y emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos o portadores de suministro para fármacos hidrofóbicos. En una modalidad actualmente preferida, pueden emplearse liposomas de circulación larga, esto es, sigilosos. Tales liposomas se describen generalmente en Woodle, et al., Patente de E.U.A. No. 5,013,556. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse por medios de liberación controlada y/o dispositivos de suministro tales como aquellos descritos en la Patente de E.U.A. Nos. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719.

Ciertos solventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido ("DMSO") también pueden emplearse, aunque usualmente en el costo de mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida, tales como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios tipos de materiales de liberación sostenida se han establecido y son bien conocidos por aquellos experimentados en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza

química, liberar los compuestos por unas pocas horas hasta más de 100 días.

Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o portadores en fase de gel o sólidos adecuados. Los
5 ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen pero no se limitan a carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina, y polímeros tales como polietilen glicoles.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso en la
10 presente invención incluyen composiciones en donde los ingredientes activos están contenidos en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad de composición administrada, por supuesto, será dependiente del sujeto a tratarse, del peso del sujeto, la severidad de la aflicción, la
15 manera de administración y el juicio del médico que prescribe. La determinación de una cantidad efectiva está bien dentro de la capacidad de aquellos experimentados en la técnica, especialmente en luz de la descripción detallada proporcionada en la presente.

Para cualquier compuesto usado en el método de la presente
20 invención, una dosis terapéuticamente efectiva puede estimarse inicialmente de ensayos de cultivo celular, modelos de animal, o microdosificación de sujetos humanos.

Por lo tanto, la toxicidad y eficacia terapéutica de los compuestos descritos en la presente pueden determinarse por
25 procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, al determinar la LD₅₀, (la dosis letal para 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente efectiva en 50% de la población). La relación de

dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD_{50} y ED_{50} . Los compuestos que exhiben índices terapéuticos altos se prefieren. Los datos obtenidos de estos ensayos de cultivo celular y estudios en animales pueden usarse al formular un intervalo de dosificación que no es tóxico para uso en humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen la ED_{50} con poco o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, vía de administración y dosificación pueden elegirse por el médico individual en vista de la afección del paciente (ver, por ejemplo, Fingl, et al., 1975 In: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Capítulo 1).

La cantidad de un compuesto de la Fórmula (I)-(XIV) que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación sencilla variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Sin embargo, como una guía general, las dosis unitarias adecuadas para los compuestos de la presente invención pueden, por ejemplo, preferiblemente contener entre 0.1 mg hasta alrededor de 1000 mg del compuesto activo. Una dosis unitaria preferida está entre 1 mg hasta alrededor de 500 mg. Una dosis unitaria más preferida está entre 1 mg hasta alrededor de 300mg. La dosis unitaria aún más preferida está entre 1 mg hasta alrededor de 100 mg. Tales dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día,

pero preferiblemente 1 o 2 veces por día, de manera que la dosificación total para un adulto de 70 kg está en el intervalo de 0.001 hasta alrededor de 15 mg por peso en kg del sujeto por administración. Una dosificación preferida es 0.01 hasta
5 alrededor de 1.5 mg por peso en kg del sujeto por administración, y tal terapia puede extenderse durante un número de semanas o meses, y en algunos casos, años. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del
10 compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del individuo a ser tratado; el tiempo y vía de administración; la velocidad de excreción; otros fármacos que se han administrado previamente; y la severidad de la enfermedad particular que experimenta terapia, como se entiende
15 bien por aquellos de experiencia en el área.

Una dosificación típica puede ser un comprimido de 1 mg hasta alrededor de 100 mg o 1 mg hasta alrededor de 300 mg tomado una vez al día, o, múltiples veces por día, o cápsula de liberación prolongada o comprimido tomado una vez al día y que
20 contiene un contenido proporcionalmente superior de ingrediente activo. El efecto de liberación prolongada puede obtenerse por materiales en cápsula que se disuelven en valores de pH diferentes, por cápsulas que se liberan lentamente por presión osmótica, o por cualquier otro medio conocido para liberación
25 controlada.

Puede ser necesario usar dosificaciones fuera de estos intervalos en algunos casos como será aparente para aquellos experimentados en la técnica. Además, se nota que el profesional

de la salud o médico que trata conocerá cómo y cuándo inicia, interrumpe, ajusta, o termina la terapia en conjunto con la respuesta del paciente individual.

Para las composiciones, métodos y kits proporcionados
5 arriba, alguien de experiencia en la técnica entenderá que los compuestos preferidos para uso en cada uno son aquellos compuestos que se anotan como preferidos arriba. Todavía los compuestos preferidos adicionales para las composiciones, métodos y kits son aquellos compuestos proporcionados en los Ejemplos no
10 limitativos a continuación.

EJEMPLOS QUIMICOS

Métodos Generales. Todas las operaciones que involucran materiales sensibles a la humedad y/u oxígeno se condujeron
15 bajo una atmósfera de nitrógeno seco en material de vidrio previamente seco.

A menos que se indique de otra manera, los materiales se obtuvieron de fuentes comercialmente disponibles y usaron sin purificación adicional.

20 La cromatografía instantánea se realizó en un Isco Combiflash Companion usando cartuchos en gel de sílice RediSep Rf por Teledyne Isco. La cromatografía de capa delgada se realizó usando placas precubiertas adquiridas de E. Merck (gel de sílice 60 PF₂₅₄, 0.25 mm) y las manchas se visualizaron con luz
25 ultravioleta de onda larga seguido por un reactivo de tinción apropiado.

Los espectros de resonancia magnética nuclear ("RMN", por sus siglas en inglés) se registraron en un espectrómetro de

resonancia Varian Inova-400. Los cambios químicos ^1H RMN se dan en partes por millón (δ) en dirección descendente de tetrametilsilano ("TMS") usando TMS o la señal de solvente residual ($\text{CHCl}_3 = \delta$ 7.24, DMSO = δ 2.50) como estándar interno.

5 La información ^1H RMN se tabula en el siguiente formato: multiplicidad (s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; m, multiplete), constantes de acoplamiento (J) en Hertz, número de protones. El prefijo app es ocasionalmente aplicado en casos donde la multiplicidad de señal verdadera no se resolvió y br
10 indica que la señal en cuestión fue más amplia.

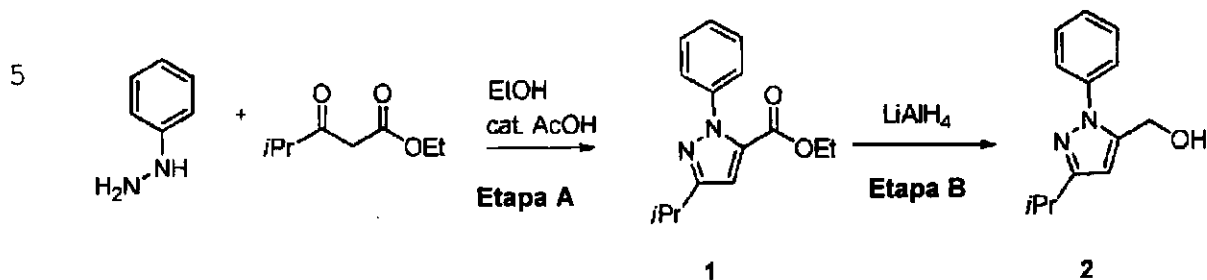
Los compuestos se nombraron usando ChemBioDraw Ultra Versión 11.0.

El análisis CLEM se realizó usando un espectrómetro PE SCIEX API 2000 con una columna Phenomenex Luna 5 micron C_{18} .

15 Se realizó HPLC preparatoria en un manipulador líquido Gilson HPLC 215 con una columna Phenomenex (Gemini 10 μ , C_{18} , 110A) y un detector UV/VIS 156.

Cuando la producción de materiales de partida no se describe particularmente, los compuestos se conocen o pueden prepararse de
20 manera análoga a métodos conocidos en la técnica o como se describe en los ejemplos. Alguien de experiencia en la técnica apreciará que las metodologías sintéticas descritas en la presente sólo son representativas de métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que otros métodos
25 bien conocidos pueden de manera similar usarse. La presente invención se ejemplifica además, pero no limitada, por los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

///

Preparación de IntermediariosIntermediario 1(3-Metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metanol (2)

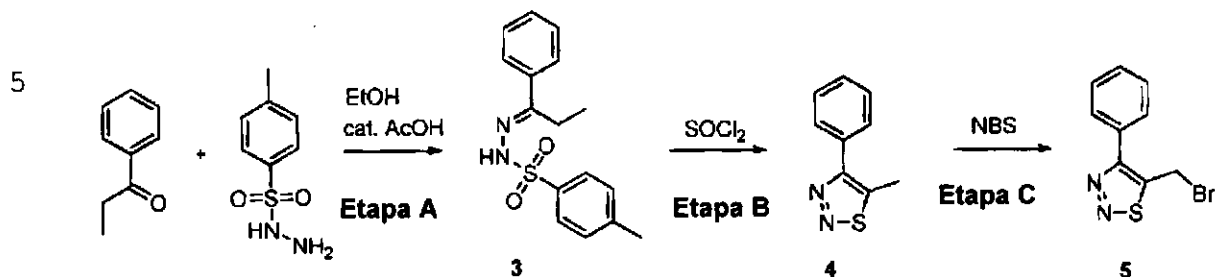
Etapa A: A una solución de 4-metil-3-oxopentanoato de etilo (2.5 g, 13.4 mmol) en etanol (20 mL) se agregó fenilhidrazina y ácido acético (0.5 mL). La solución se agitó durante 24 h y concentró in vacuo. El residuo contiene dos regioisómeros de los cuales el deseado fue menos polar. La mezcla se purificó por cromatografía (EtOAc al 0-20% en hexanos) para dar el éster (1) como un aceite amarillo.

Etapa B: El éster (1) (0.95 g, 3.68 mmol) se disolvió en THF anhidro (4 mL) y enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Hidruro de litio aluminio en THF (1.0 M, 4.05 mL, 4.05 mmol) se agregó durante un periodo de diez minutos. Después de que se completó la adición, la solución se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y agitó durante una hora adicional. La solución se enfrió hasta 0°C y apagó por la adición de acetato de etilo (5 mL) seguido por una solución acuosa de sulfato de sodio saturado (5 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (2) como

un aceite amarillo.

Intermediario 2

5-(Bromometil)-4-fenil-1,2,3-tiadiazol (5)



Etapa A: A una solución de propiofenona (2.5 g, 18.6 mmol) en etanol (35 mL) se agregó 4-metilbencensulfonohidrazida (3.53 g, 20.5 mmol) seguido por ácido acético (0.35 mL). La solución se puso a reflujo durante 1 h y enfrió hasta temperatura ambiente. El solvente se removió in vacuo y el residuo se enjuagó con metanol. El producto sólido blanco (E)-4-metil-N'-(1-
15 fenilpropiliden)bencensulfonohidrazida (3) se recolectó por filtración.

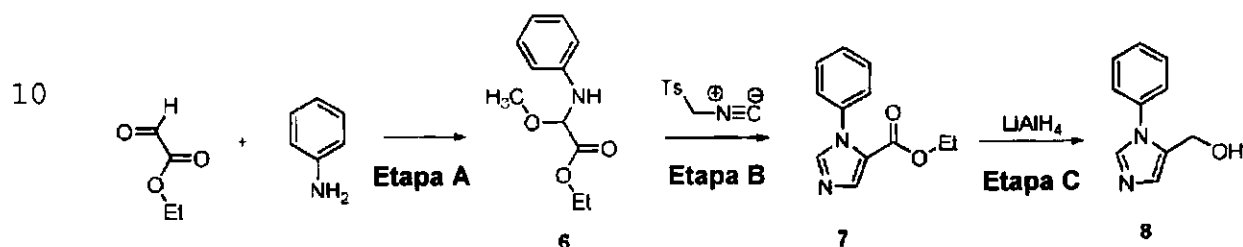
Etapa B: La hidrazona (3) (3.0 g, 9.9 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (10 mL) y agitó a t.a. durante 1 h. La solución resultante se vació lentamente en una solución acuosa de
20 hidróxido de sodio (1.0 N, 50 mL). La solución se extrajo con DCM, la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar 5-metil-4-fenil-1,2,3-tiadiazol (4) como un aceite amarillo.

Etapa C: A una solución de tiadiazol (4) (1.6 g, 9.08 mmol) en tetraclorometano (40 mL) se agregó N-bromosuccinimida (3.23 g, 18.2 mmol) y peróxido de benzoilo (0.314 g, 0.91 mmol). La solución se puso a reflujo durante 24 hrs. Después la solución se

enfrió hasta temperatura ambiente, el tetraclorometano se removió in vacuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y lavó con agua. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El residuo se procesó por
5 cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para aislar 5-(bromometil)-4-fenil-1,2,3-tiadiazol (5).

Intermediario 3

(1-Fenil-1H-imidazol-5-il)metanol (8)



Etapa A: A una solución de anilina (2.3 mL, 25 mmol) en metanol (50 mL) se agregó glioxalato de etilo. La solución se puso
15 a reflujo durante 3.5 h, enfrió hasta temperatura ambiente y el solvente se removió in vacuo. El aceite resultante (6) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

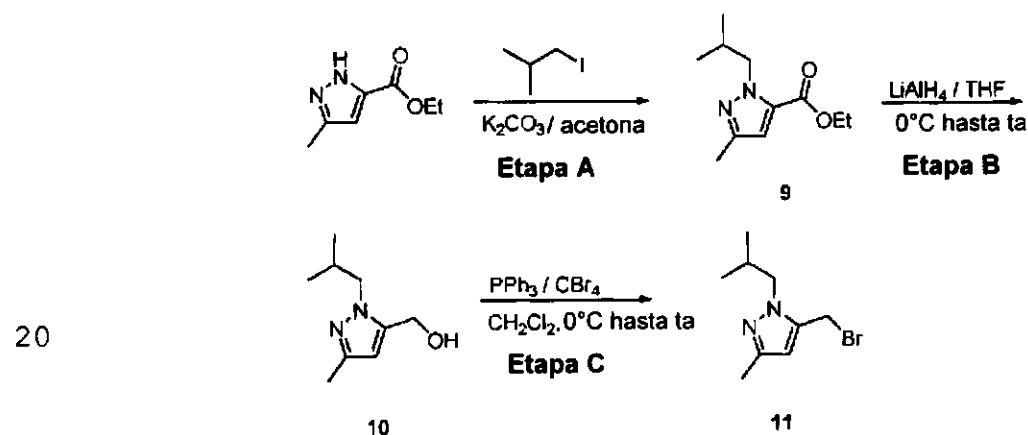
Etapa B: A una solución de 2-metoxi-2-(fenilamino)acetato de etilo (6) (3.13 g, 15 mmol) en etanol (30 mL) se agregó 1-
20 (isocianometilsulfonyl)-4-metilbenceno (4.4 g, 22.5 mmol) y carbonato de potasio (4.14 g, 30 mmol). La suspensión se calentó a 65°C durante cuatro horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se vació en agua y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio,
25 filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó por HPLC preparatoria para proporcionar 1-fenil-1H-imidazol-5-carboxilato de etilo (7).

Etapa C: El éster (7) (0.80 g, 3.70 mmol) se disolvió en THF

anhidro (4 mL) y enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. El hidruro de litio aluminio en THF (1.0 M, 3.7 mL, 3.7 mmol) se agregó durante un periodo de diez minutos. Después de que se completó la adición, la solución se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y agitó durante unos sesenta minutos adicionales. La solución se enfrió hasta 0°C y apagó por la adición de acetato de etilo (5 mL) seguido por una solución acuosa de sulfato de sodio saturado (5 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo. El aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (8).

Intermediario 4

15 5-(Bromometil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol (11)



Etapa A: A una solución de 3-metilpirazol-5-carboxilato de etilo (5.04 g, 0.032 mol) en acetona (20 mL) se agregó K_2CO_3 (18.14 g), seguido por 1-yodo-2-metilpropano (22.21 g). La mezcla se puso a reflujo a 70°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró in vacuo. El residuo contiene dos regioisómeros de los cuales el deseado fue menos polar. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc

al 0-30% en hexanos) da 2.14 g de 1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (9) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 Hz, CDCl_3) δ : 6.61 (s, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.88 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

5 **Etapa B:** A una solución de 1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (9) (1.99 g, 9.46 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agregó una solución de hidruro de litio aluminio en THF (1M, 15 mL, 15 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, 10 mL de EtOAc se agregaron y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó agua (15 mL) y la mezcla se agitó durante otros 10 minutos, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc. El filtrado se dividió entre EtOAc y H_2O /salmuera, lavó con H_2O /salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y concentró in vacuo para proporcionar 1.73 g de alcohol deseado (10) como un líquido incoloro. El producto fue suficientemente puro para usarse directamente en la etapa de bromación posterior. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5.97 (s, 1H), 4.62 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.87 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

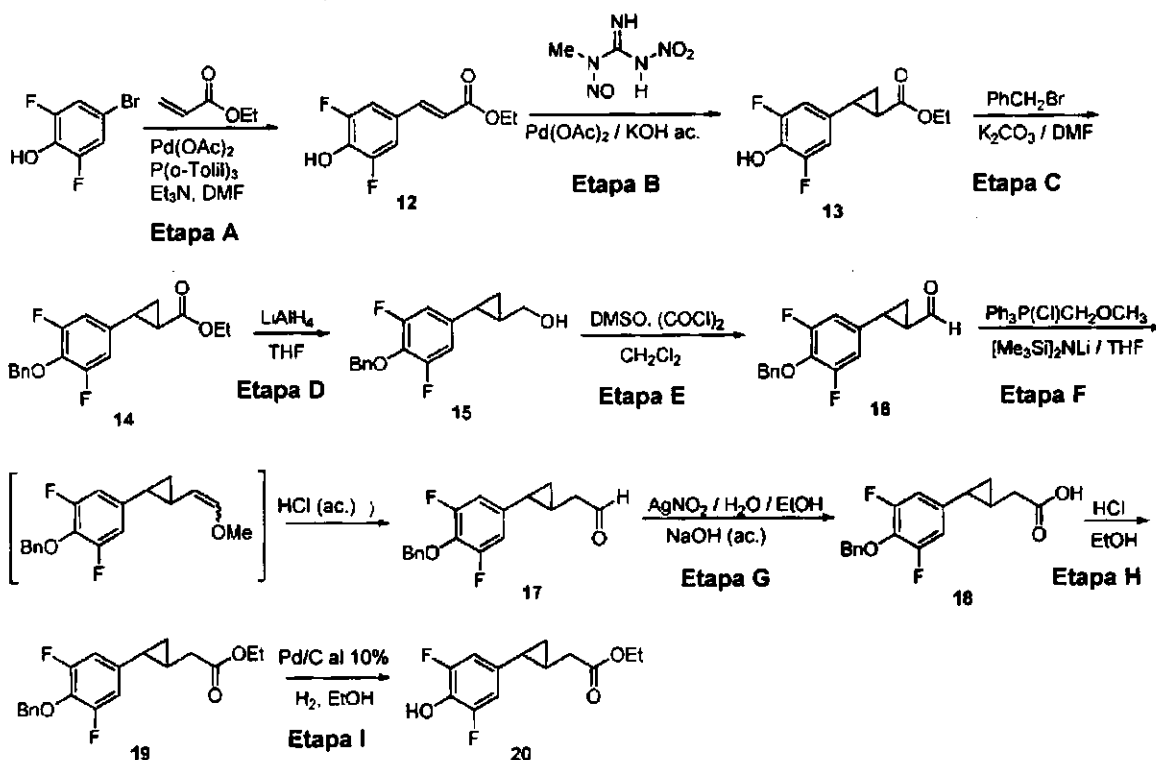
20 **Etapa C:** A una solución de (1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metanol de etilo crudo (10) (1.72 g) y PPh_3 (2.99 g) en diclorometano (10 mL) a 0°C se agregó CBr_4 (3.76 g). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la solución de reacción se concentró in vacuo. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc al 0-40% en hexanos) da 1.614 g de (bromometil)-1-isobutil-3-metil-1H-pirazol (11) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.05 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 0.94

(d, J= 6.7 Hz, 6H).

Intermediario 5

2-(2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo

5 (20)



Etapa A: En un tubo a presión de 350 mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (23.82 g, 0.11 mol), trietilamina (55 mL, 0.39 mol), acrilato de etilo (34.27 g, 0.34 mol), DMF (50 mL), acetato de paladio (II) (1.29 g, 5.75 mmol), y tri-*o*-tolilfosfina (2.34 g, 7.6 mmol) bajo N₂. La mezcla se selló en el tubo de vidrio y se agitó a 110°C durante la noche (21 horas). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó EtOAc (150 mL). La mezcla se agitó durante 30 minutos, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se hizo ácido con HCl 2N hasta pH ~2. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua ((100 mL x

2), salmuera (100 mL) y secaron sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, se agregó heptano (200 mL) y la solución se concentró in vacuo. El precipitado resultante se filtró, lavó con heptano (50 mL x 2) y secó para proporcionar el producto deseado (12) (17.09 g) como un sólido amarillo ligero. El licor madre se concentró para obtener producto deseado adicional (4.29 g) como un sólido amarillo pálido. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.29 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapa B: A una mezcla de N-metil-N'-nitro-N-nitrosoguanidina (catálogo TCI-America # M0527, 10 g en una base de peso seco, 0.068 mol) en éter (150 mL) a 0°C se agregó una solución fría de KOH (12.60 g) en agua (21 mL). Después de agitar durante 2 minutos, una porción de la solución etérea amarilla del diazometano resultante se agregó a una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de etilo (12) (2.28 g, 0.010 mol) en éter (100 mL) a 0°C . Una porción de acetato de paladio (II) (0.372 g, 1.66 mmol) se agregó seguido por una porción adicional de solución de diazometano. Este proceso se continuó hasta que se agregó toda la solución de diazometano y acetato de paladio (II). La mezcla oscura resultante se agitó a $0-5^\circ\text{C}$ durante 4 horas y ácido acético (6 gotas) se agregó para apagar cualquier reactivo en exceso. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar 2.04 g del producto deseado como un sólido blanco (13). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.05 (br, 1H), 4.20

(q, $J = 1.1$ Hz, 2H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 1H), 1.39 - 1.14 (m, 5H).

Etapa C: A una mezcla de 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropancarboxilato de etilo (13) (2.04 g, 8.4 mmol) y K_2CO_3 (1.69 g, 12.2 mmol) en DMF (15 mL) se agregó bromuro de bencilo (1.88g, 11 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche y dividió entre acetato de etilo y agua. El extracto orgánico se lavó con agua y salmuera, secó sobre sulfato de sodio y concentró in vacuo. La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) da 2.76 g del producto deseado (14) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 6.62 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 1.29 - 1.15 (m, 4H).

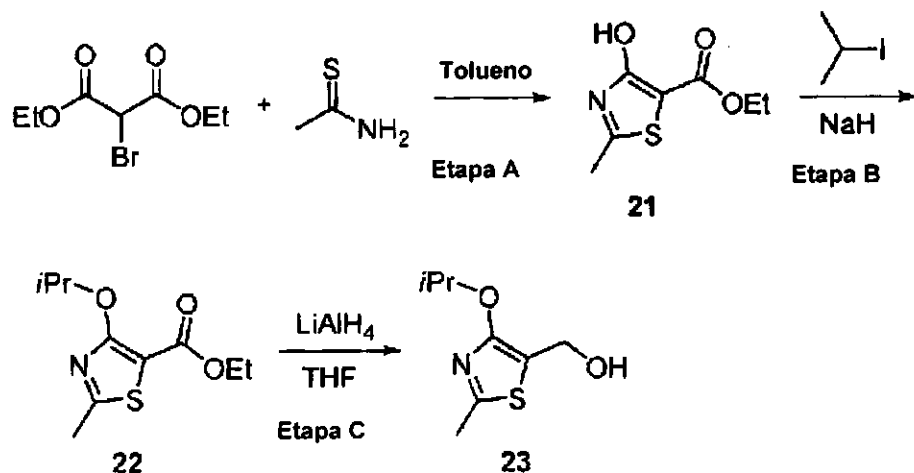
Etapa D: A una solución de 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropancarboxilato de etilo (14) (2.74 g, 8.24 mmol) en THF (10 mL) a 0°C se agregó una solución de $LiAlH_4$ (1N en éter, 12.5 mL). Después de agitar a ta durante 2 horas, 8 mL de EtOAc se agregó y la solución se agitó durante 10 minutos. Se agregó agua (10 mL) y la mezcla se agitó durante unos 10 minutos adicionales, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc. La filtración se dividió entre EtOAc y H_2O /salmuera, lavó con H_2O /salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y concentró in vacuo para proporcionar 2.25 g de producto deseado (15) como un líquido incoloro. El producto fue suficientemente puro para usarse directamente en oxidación Swern posterior. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.33 (m, 3H), 6.59 (d, $J =$

9.2 Hz, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.68 - 3.51 (m, 2H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 1.47 - 1.20 (m, 1H), 1.02 - 0.83 (m, 2H).

Etapas E: DMSO (2.5 mL) se agregó a una solución de cloruro de oxalilo (2.12 g, 16.7 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (15 mL) a -78°C, y luego una solución de (2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-ciclopropil)metanol (15) (2.25 g, 7.75 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se agregó, seguido por Et₃N (5.6 mL). La purificación por cromatografía instantánea en gel de sílice (0-30%) da 2.07 g de producto deseado (16) como un líquido incoloro. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.37 (s, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 2H), 7.40 - 7.29 (m, 3H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.36 (m, 1H).

Etapas F, G y H: Estas reacciones se condujeron de acuerdo al protocolo descrito en la patente US (US 2004/0092538, pp 40-41).

Etapas I: A una solución de 2-(2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acetato de etilo (19) (0.782 g, 2.25 mmol) en EtOAc/EtOH (5 mL/10 mL) se agregó 159 mg de Pd/C al 10%, y la mezcla se agitó bajo un globo de H₂ durante la noche. Después de la filtración a través de celite y lavó con EtOH, el filtrado se concentró in vacuo para proporcionar 0.508 g de producto deseado (20) como un líquido amarillo pálido. El producto fue suficientemente puro para usarse directamente en acoplaciones posteriores. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.67 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.96 (br, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 0.97 - 0.79 (m, 2H).

Intermediario 6**(4-Isopropoxi-2-metiltiazol-5-il)metanol (23)**

10 **Etapa A:** A una solución de bromomalonato (7.1 g, 29.7 mmol) en tolueno (30 mL) se agregó tiacetamida (2.23 g, 29.7 mmol). Después de poner a reflujo durante 4 h, la solución se enfrió y el solvente se removi6 in vacuo. El residuo se disolvi6 en acetato de etilo, lav6 con agua, bicarbonato de sodio saturado y

15 salmuera. La capa orgánica se separ6, sec6 sobre sulfato de sodio, filtr6 y concentr6 in vacuo. El sólido resultante (21) se lav6 con éter frío y recolect6 por filtración.

Etapa B: A una solución de (21) y 2-yodopropano en DMF (2 mL) se agregó hidruro de sodio (60%, 0.026 g, 0.646 mmol). La

20 mezcla se calent6 a 50°C durante 18 h. Después del enfriamiento, se agregó agua (2 mL) y la solución se diluy6 con acetato de etilo (5 mL). La capa orgánica se separ6 y concentr6 in vacuo. El residuo se purific6 por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el producto esperado (22).

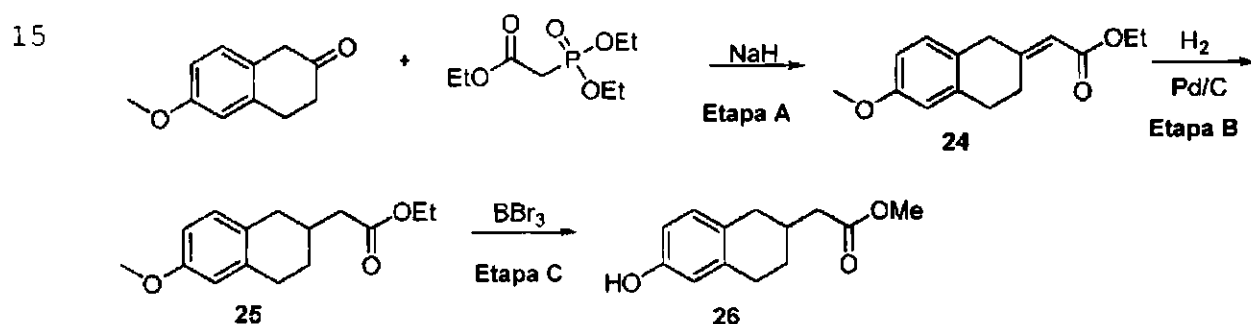
25 **Etapa C:** El éster (22) (0.310 g, 1.35 mmol) se disolvi6 en THF anhidro (4 mL) y enfrió hasta 0°C bajo nitr6geno. Se agregó hidruro de litio aluminio en THF (1.0 M, 1.6 mL, 1.6 mmol) durante un periodo de diez minutos. Después de que se complet6 la

121

adición, la solución se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y agitó durante unos sesenta minutos adicionales. La solución se enfrió hasta 0°C y apagó por la adición de acetato de etilo (5 mL) seguido por una solución acuosa de sulfato de sodio saturado (5 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo. El aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (23).

Intermediario 7

2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de metilo (26)

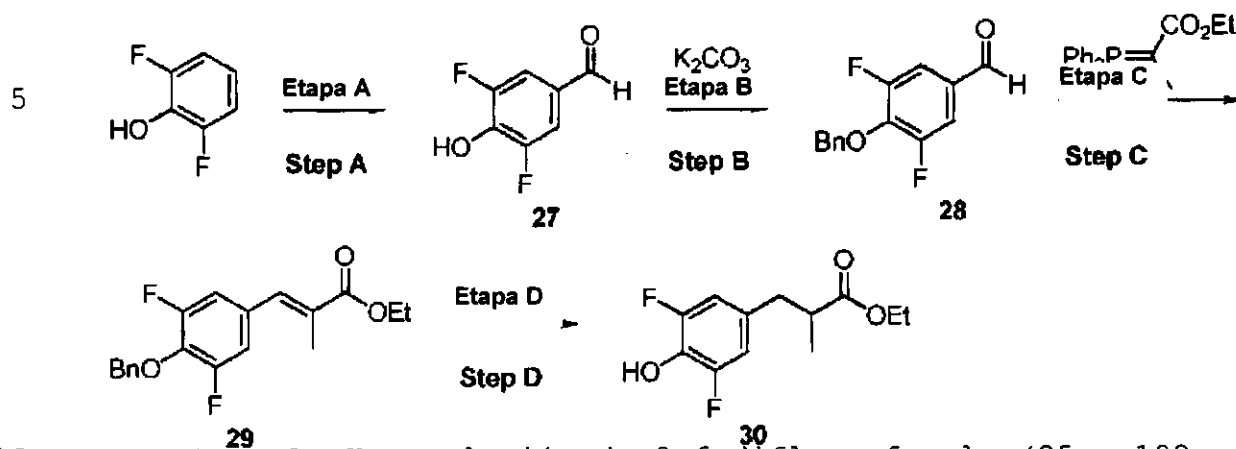


20 **Etapa A:** A una mezcla de benceno (5 mL) e hidruro de sodio (680 mg, 17.01, mmol, 60% en aceite mineral) a 0°C se agregó lentamente fosfonoacetato de trietilo (1.82 mL, 9.08 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (1g, 5.67 mmol) en benceno (1 mL) se agregó y agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se agregó a agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía

de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-iliden)acetato de (E)-etilo (24).

Etapa B: A una solución de 2-(6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-iliden)acetato de (E)-etilo (24) (810 mg, 3.29 mmol) en etanol (20 mL) se agregó Pd/C (81 mg, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a llenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para dar 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (25).

Etapa C: A una solución de 2-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de etilo (25) (766 mg, 3.09 mmol) en (31 mL) de diclorometano a 0°C se agregó tribromuro de boro (2.92 mL, 30.9 mmol) y se agitó durante tres horas. La reacción se apagó con metanol extremadamente lento, agregó a bicarbonato de sodio saturado, y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetato de metilo (26).

Intermediario 8**3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (30)**

hexametilentetramina (26 g, 192 mmol) y ácido trifluoroacético (190 mmol) se puso a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió y diluyó con agua (200 mL) y extrajo con diclorometano (3 x 100 mL). La capa orgánica se lavó con carbonato de potasio acuoso al 10% (2 x 100 mL). La capa acuosa se hizo ácida con ácido clorhídrico concentrado y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo para proporcionar 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído como un sólido blanco (27). Una vez que se asienta el producto deseado comienza a precipitarse de la capa acuosa original que se extrajo con diclorometano. La capa se filtró para proporcionar el producto como cristales blancos largos.

Etapa B: A una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (27) (8.26 g, 52.2 mmol), y carbonato de potasio (14.4 g, 104.4 mmol) en dimetilformamida (100 mL) se agregó cloruro de bencilo (7.2 mL, 62.7 mmol) y agitó durante la noche a 50°C. La reacción se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró

in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (28).

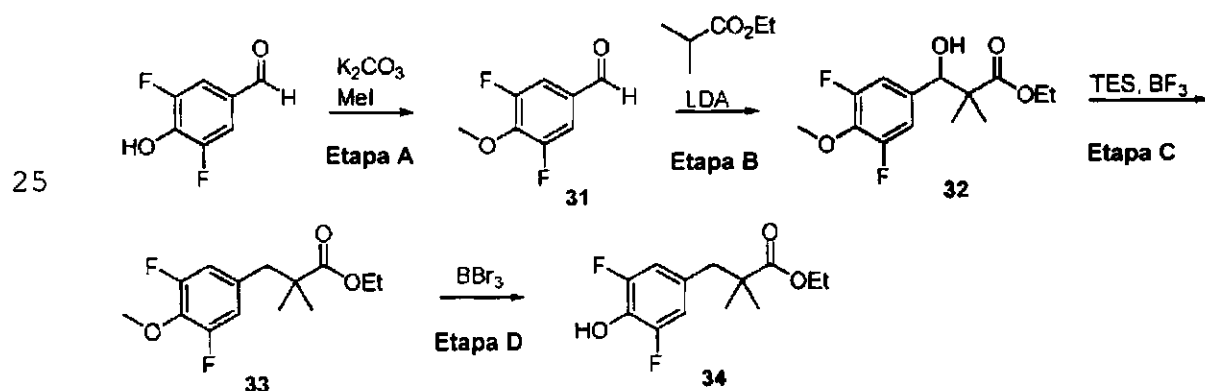
Etapa C: Una solución de 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (28) (1.32 g, 5.34 mmol) y (1-etoxycarboniletiliden)trifenil fosforano (2.32 g, 6.41 mmol) en tetrahidrofurano (53 mL) se puso a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró in vacuo y se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para dar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (29).

Etapa D: A una solución 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilacrilato de (E)-etilo (29) (1.4 g, 4.21 mmol) en etanol (25 mL) se agregó Pd/C (140 mg, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para dar 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (30).

20 Intermediario 9

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo

(34)



125

Etapa A: A una mezcla de 3,5-difluoro-4-hidroxibenzaldehído (2.55 g, 16.3 mmol), y carbonato de potasio (4.5 g, 32.3 mmol) en dimetilformamida (30 mL) se agregó yoduro de metilo (1.2 mL, 19.4 mmol) y agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 75 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (31).

10 **Etapa B:** Se agregó diisopropilamida de litio (5 mL, 10.1 mmol, tetrahidrofurano 2M/heptana/etilbenceno) a una solución de isobutirato de etilo (1.36 mL, 10.1 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) a -78°C y se agitó durante 2 horas. Se agregó 3,5-difluoro-4-metoxibenzaldehído (31) (754 mg, 4.38 mmol) y la reacción se
15 permitió entibiar hasta temperatura ambiente durante la noche. Se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar
20 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (32).

Etapa C: A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-3-hidroxi-2,2-dimetilpropanoato de etilo (32) (200 mg, 0.69 mmol), trietilsilano (62 µL, 0.76 mmol) y diclorometano (2 mL) a 0°C se
25 agregó dietil eterato de trifluoruro de boro (95 µL, 0.76 mmol) y agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Todavía se presentó material de partida por CCD para unos 0.5 mL adicionales de trietilsilano y 0.5 mL de eterato dietilo de trifluoruro de

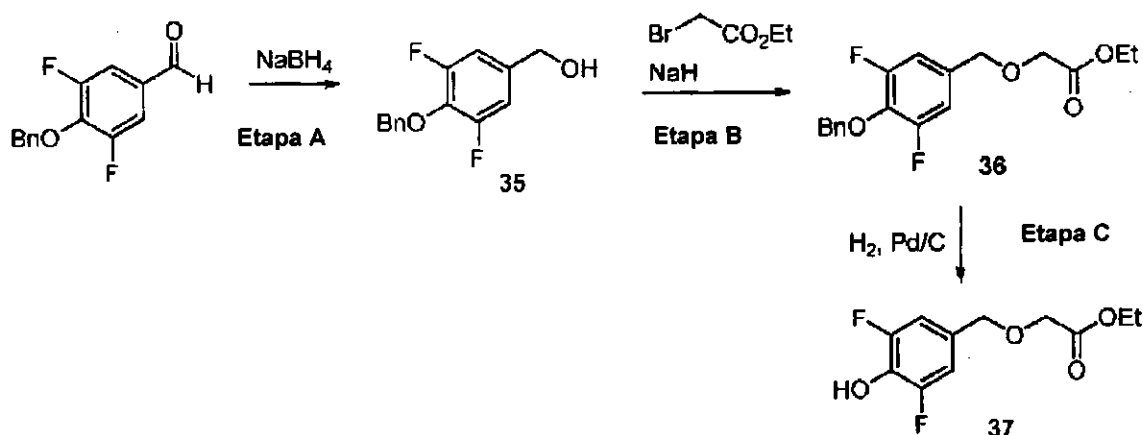
126

boro se agregaron y agitaron a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se apagó con bicarbonato de sodio saturado y extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El
 5 residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para dar 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (33).

Etapa D: A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (33) (155.7 mg, 0.57 mmol) en
 10 diclorometano (6 mL) a 0°C se agregó tribromuro de boro (0.54 mL, 5.71 mmol) y se agitó durante tres horas. La reacción se apagó con etanol extremadamente lento, agregó a bicarbonato de sodio saturado, y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El
 15 residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2,2-dimetilpropanoato de etilo (34).

Intermediario 10

2-(3,5-difluoro-4-hidroxibenciloxi)acetato de etilo (37)



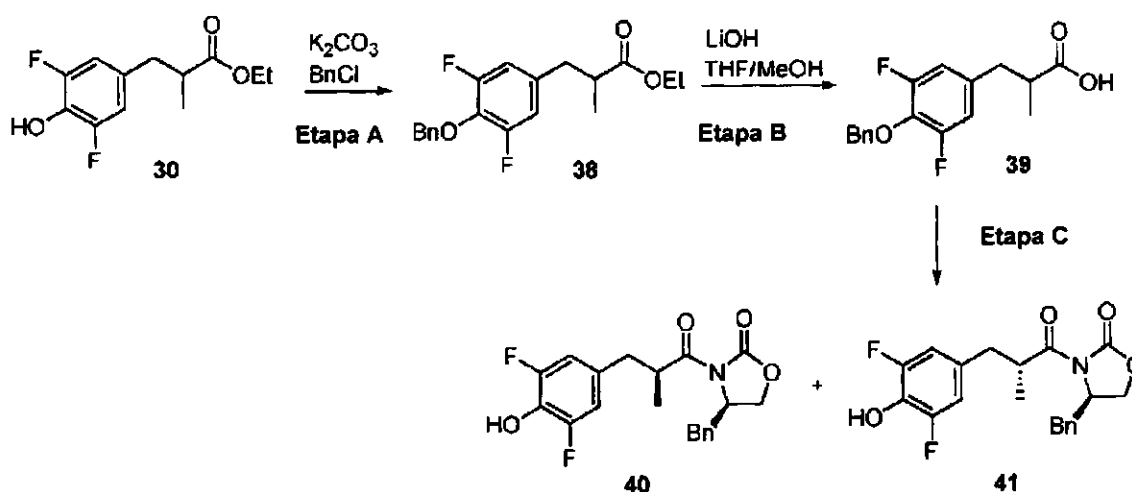
Etapa A: A una solución de 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (1g, 4.03 mmol) en tetrahidrofurano: metanol

127

(2:1) (22 mL) se agregó borohidruro de sodio (304 mg, 8.1 mmol) y se agitó durante dos horas. La reacción se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo para dar (4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)metanol (35).

Etapa B: A una solución de (4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)metanol (35) (890 mg, 3.56 mmol) en tetrahidrofurano (35 mL) se agregó hidruro de sodio (156 mg, 3.91 mmol, 60% en aceite mineral) y agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó bromoacetato de etilo (0.44 mL, 3.91 mmol) y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorobenciloxi)acetato de etilo (36).

Etapa C: A una solución 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorobenciloxi)acetato de etilo (36) (363 mg, 1.08 mmol) en etanol (25 mL) se agregó Pd/C (36 mg, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para proporcionar 2-(3,5-difluoro-4-hidroxibenciloxi)acetato de etilo (37).

Intermediario 11(R)-4-bencil-3-((S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona (40) y (R)-4-bencil-3-((R)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona5 (41)

Etapa A: A una mezcla de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-
 15 metilpropanoato de etilo (30) (930 mg, 3.81 mmol), y carbonato de
 potasio (1.05 g, 7.62 mmol) en DMF (8 mL) se agregó cloruro de
 bencilo (0.53 mL, 4.57 mmol) y agitó durante la noche a 50°C. La
 reacción se diluyó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x
 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró,
 20 y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de
 columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para
 proporcionar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-
 metilpropanoato de etilo (38).

Etapa B: A una mezcla de 3-(4-(benciloxi)-3,5-
 25 difluorofenil)-2-metilpropanoato (38) (1.09 g, 3.26 mmol) en
 tetrahidrofurano (10 mL), agua (10 mL), y metanol (20 mL) se
 agregó hidróxido de litio (547 mg, 13.04 mmol) y se agitó durante
 la noche a 80°C. La reacción se concentró, hizo ácida con ácido

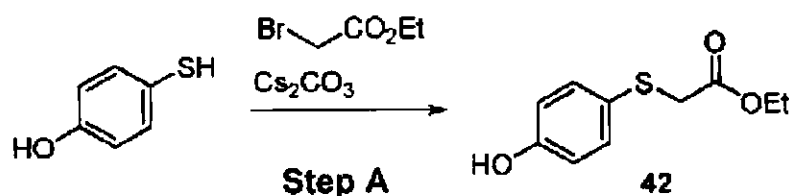
129

clorhídrico 1N, y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo para proporcionar ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (39).

5 **Etapla C:** A una solución de ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (0.99 g, 3.23 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 mL) a 0°C se agregó trietilamina (0.50 mL, 3.57 mmol) y cloruro de pivaloilo (0.44 mL, 3.57 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. En un matraz separado se
10 disolvió (R)-4-benciloxazolidin-2-ona (0.48 g, 2.69 mmol) en tetrahidrofurano (4 mL) y enfrió hasta -78°C. nBuLi (1.77 mL, 2.69 mmol, 1.52 M en hexanos) se agregó y la reacción se agitó durante 30 minutos. La solución de ácido 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico se agregó a la solución (R)-4-benciloxazolidin-2-ona y agitó a -78°C durante 3 horas y a
15 temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se apagó con cloruro de amonio saturado y extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna
20 instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar los dos diaestereómeros ((R)-4-bencil-3-((R)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona y ((R)-4-bencil-3-((S)-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoil)oxazolidin-2-ona.

25 Intermediario 12

2-(4-hidroxifeniltio)acetato de etilo (42)



130

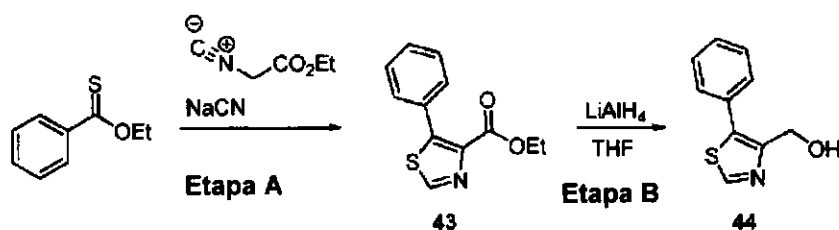
Etapa A

Etapa A: A una solución de 4-mercaptofenol (49.7 mg, 0.39 mmol) en tetrahidrofurano (2 mL) se agregó carbonato de cesio (128 mg, 0.39 mmol) y bromoacetato de etilo (44 μ L, 0.39 mmol) y la reacción se agitó a 50°C durante la noche. La reacción se apagó con agua y extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-(4-hidroxifenilthio)acetato de etilo (42).

Intermediario 13

(5-Feniltiazol-4-il)metanol (44)

15



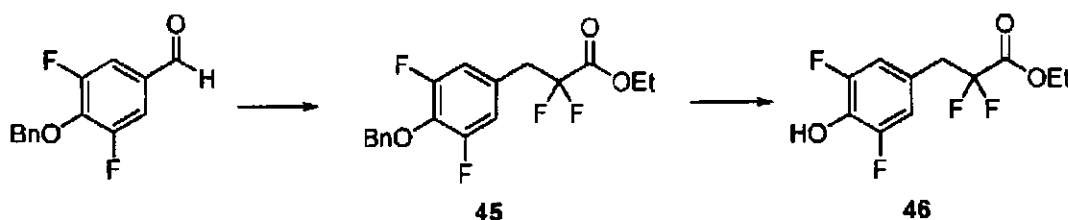
Etapa A: A una suspensión de cianuro de sodio (0.32 g, 6.5 mmol) en etanol (65 mL), se agregó una solución de benzotioato de O-etilo (8.3g, 49.9 mmol) e isocianoacetato de etilo (6.03 mL, 54.9 mmol) en etanol (30 mL). La reacción se calentó a 50°C durante la noche y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 5-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (43).

Etapa B: A una solución de 5-feniltiazol-4-carboxilato de etilo (43) (1g, 4.28 mmol) en tetrahidrofurano (43 mL) a 0°C se

(3)

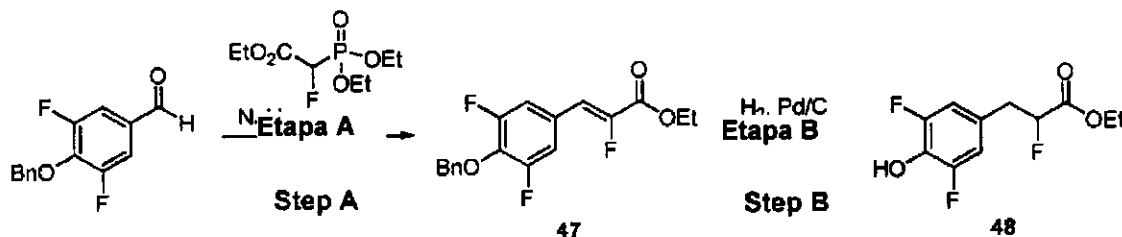
3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2,2-difluoropropanoato de etilo

(46)



Se preparó el compuesto (46) en una manera similar como aquella descrita en *Synthesis* 2000, 13, 1917-1924. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.83 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 16 Hz, 2H), 1.3 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-fluoropropanoato de etilo (48)



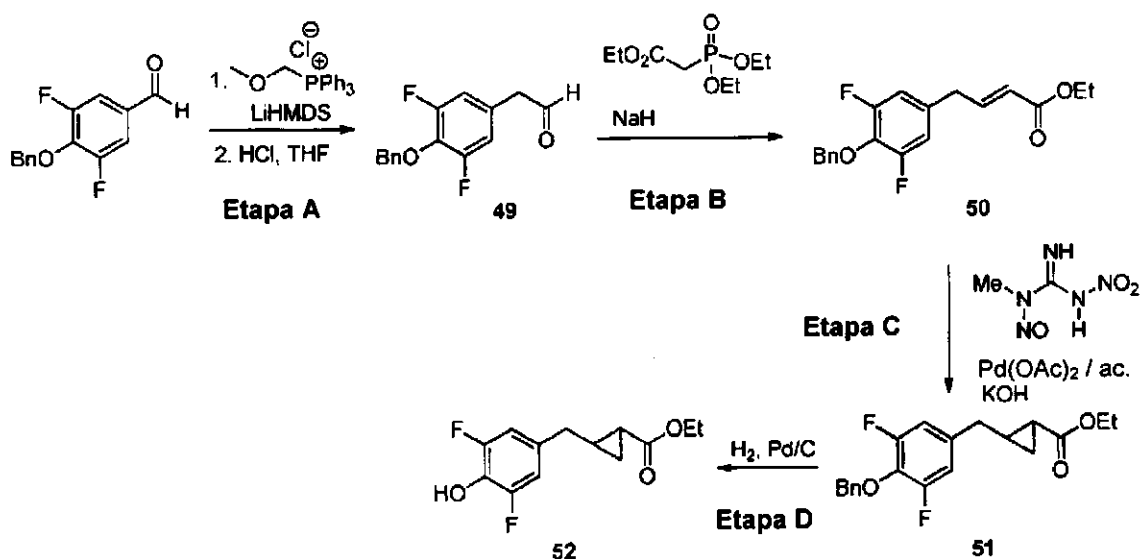
Etapas A: Se agregó hidruro de sodio (0.3 g, 7.5 mmol) a una mezcla de 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (1.2 g, 5 mmol)

y trietil 2-fluoro-2-fosfonoacetato (1.2 g, 6mmol) en THF anhidro (10 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 horas y se apagó con H₂O. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, secó con Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (47) (1 g).

Etapa B: El compuesto (47) se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y a la solución se agregaron 100 mg de Pd/C al 10%, y la mezcla se agitó con globos de H₂ durante 24 horas. Después de la filtración a través de celite y lavado con acetato de etilo, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un sólido (48) (0.6 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.2 (br, 1H), 5.05 (ddd, J = 52, 7, 4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.2-3 (m, 2H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

Intermediario 16

2-(3,5-difluoro-4-hidroxibenzil)ciclopropanocarboxilato de etilo (52)



133

Etapa A: Solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (30 mL, 30 mmol) se agregó a una mezcla de cloruro de metoxi metiltrifenil fosfonio (10.3 g, 30 mmol) en THF anhidro (25 mL) a 0°C bajo nitrógeno. Después de 15 min, 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (5 g, 20 mmol) en THF (25 mL) se agregó a 0°C a la mezcla. La reacción se agitó durante 2 horas y se apagó con H₂O. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, secó con Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (5 g). El aceite sólido se disolvió en THF (100 mL) y solución HCl 2N (50 mL). La solución resultante se agitó a 70°C durante 5 horas. El THF se evaporó y el residuo se diluyó con H₂O y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, secó con Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (49) (3.3 g).

Etapa B: Hidruro de sodio (0.24 g, 6 mmol) se agregó a una mezcla de 2-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)acetaldehído (49) (1.3 g, 5 mmol) y fosfonoacetato de trietilo (1.3 g, 6 mmol) en THF anhidro (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas y se apagó con H₂O. El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H₂O, salmuera, secó con Na₂SO₄ y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (50) (1.1 g).

Etapa C: A una mezcla de *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina

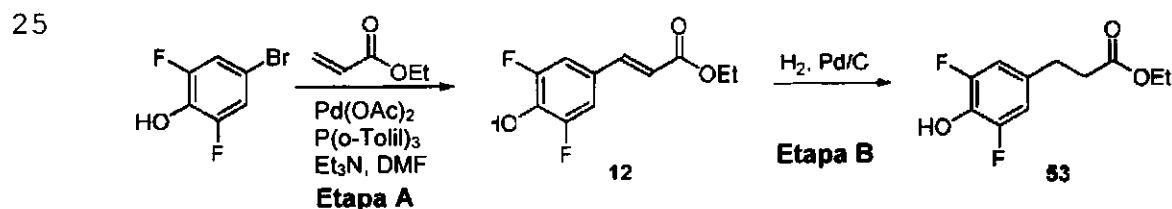
137

(10 g en una base en peso seca, 0.068 mol) en éter (150 mL) a 0°C se agregó gota a gota una solución fría de KOH (12.60 g) en agua (21 mL). Después de agitar durante 2 minutos, se agregó una solución etérea amarilla de diazometano resultante en la capa superior a una solución de etil 4-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)but-2-enoato de (E)-etilo (50) (1.1 g, 3.3 mol) en éter (50 mL) a 0°C con acetato de paladio (II) (0.4 g, 1.78 mmol) se agregó alternadamente. La mezcla oscura resultante se agitó a 0-5°C durante 4 horas. Después de la eliminación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (51) (1 g) como un aceite amarillo.

Etapas D: El éster (51) se disolvió en acetato de etilo (20 mL) y a la solución se agregaron 100 mg de Pd/C al 10%, y la mezcla se agitó con globos de H₂ durante la noche. Después de la filtración a través de celite y lavado con acetato de etilo, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (52) (0.7 g). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.67 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 4.96 (br, 1H), 4.23 - 4.05 (m, 2H), 2.50 - 2.26 (m, 2H), 1.70 - 1.66 (m, 1H), 1.33 - 1.19 (m, 4H), 0.97 - 0.79 (m, 2H).

Intermediario 17

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (53)



135

Etapa A: En un frasco a presión de 350 mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (23.82 g, 0.11 mol), trietilamina (55 mL, 0.39 mol), acrilato de etilo (34.27 g, 0.34 mol), DMF (50 mL), acetato de paladio (II) (1.29 g, 5.75 mmol), y seguido por tri-*o*-tolilfosfina (2.34 g, 7.6 mmol) bajo N₂. La mezcla en el frasco sellado se agitó a 110°C durante la noche (21 horas), enfrió hasta temperatura ambiente y agregó EtOAc (150 mL) y agitó durante 30 minutos, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se hizo ácido con HCl 2N hasta pH ~2.

10 La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua ((100 mL x 2), salmuera (100 mL) y secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, heptano (200 mL) se agregó y la solución se concentró in vacuo. El precipitado resultante se filtró, lavó con

15 heptano (50 mL x 2) y secó para proporcionar el producto deseado (17.09 g) como un sólido amarillo ligero. El licor madre se concentró para obtener producto deseado adicional (12) (4.29 g) como un sólido amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.50 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 15.9

20 Hz, 1H), 5.54 (br, 1H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

Etapa B: A una solución de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)acrilato de (E)-etilo (12) (0.751 g, 3.29 mmol) en etanol (20 mL) se agregó Pd/C (81 mg, tipo Degussa al 10%). Un

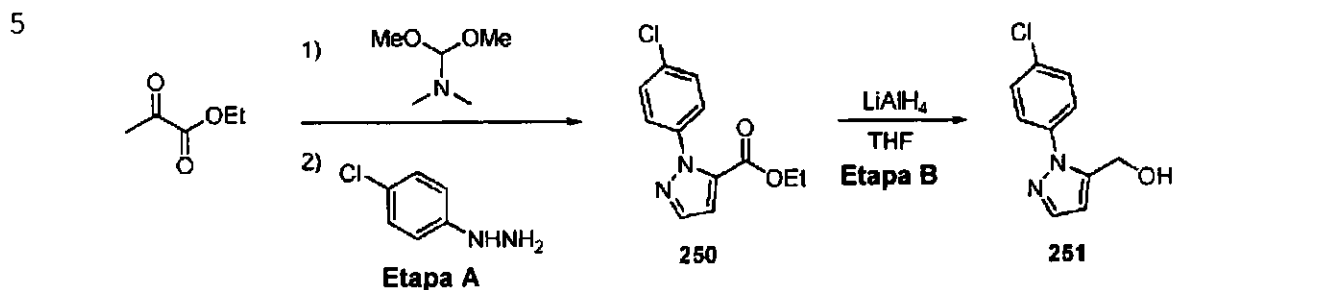
25 globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para dar 3-(3,5-

176

difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (53).

Intermediario 18

(1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metanol (251)



10 **Etapa A:** Se agregaron piruvato de etilo (1.91 mL, 17.2 mmol) y N,N-Dimetilformamida dimetil acetal (2.29 mL, 17.2 mmol) a un vial de escintilación y agitaron durante la noche a temperatura ambiente. La solución roja/café oscura se agregó a una solución de clorohidrato de 4-clorofenilhidrazina (3.08g, 17.2 mmol) en etanol

15 (50 mL) y calentó hasta 85°C durante 3 horas. La reacción se concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (250).

20 **Etapa B:** El éster (250) (0.600 g, 2.40 mmol) se disolvió en THF anhidro (24 mL) y enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se agregó hidruro de litio aluminio en THF (1.0 M, 2.9 mL, 2.9 mmol) durante un periodo de diez minutos. Después de que se completó la adición, la solución se permitió entibiar hasta temperatura ambiente y agitó

25 durante unos sesenta minutos adicionales. La solución se enfrió hasta 0°C y apagó por la adición de acetato de etilo (5 mL) seguido por una solución acuosa de sulfato de sodio saturado (5 mL). La mezcla se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una

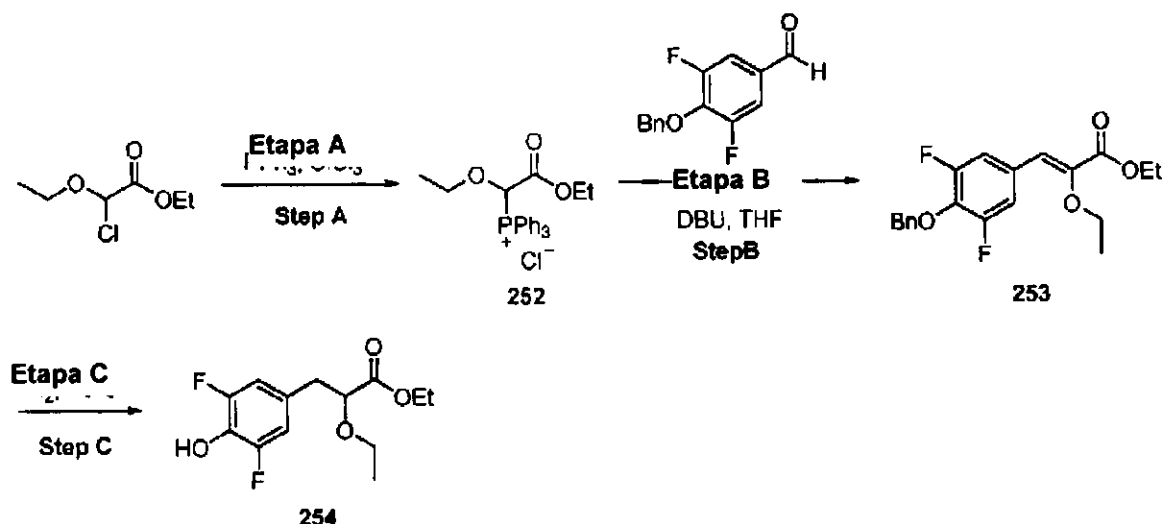
137

almohadilla de celite. Los filtrados combinados se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron in vacuo. El aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para proporcionar el alcohol deseado (251).

5

Intermediario 19

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato de etilo (254)



15

Etapa A: A una solución de éster de etilo del ácido 2-cloro-2-etoxiacético (10 g, 60 mmol) en cloroformo (30 mL) se agregó trifenilfosfina (15.7 g, 60 mmol) y agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se removió in vacuo, y se agregó éter de dietilo. El solvente se removió de nuevo y secó en alto vacío para dar cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (21g, 82% de rendimiento) (252) como un sólido espumoso.

Etapa B: A una solución de cloruro de (1,2-dietoxi-2-oxoetil)trifenilfosfonio (252) (1.61g, 3.76 mmol) en THF (56 mL) se agregó DBU (0.67 mL, 4.51 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó 4-(benciloxi)-3,5-difluorobenzaldehído (1.40 g, 5.64 mmol) en una porción y la

138

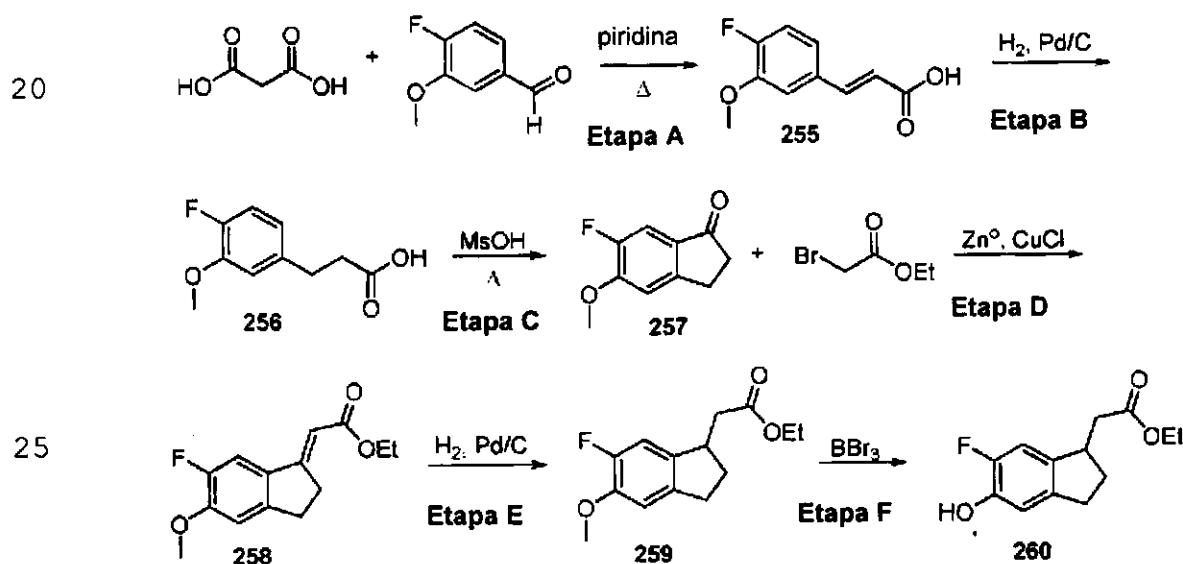
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se removió in vacuo, se agregó éter de dietilo y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró in vacuo y el aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-30% en hexanos) para proporcionar 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxiacrilato de (Z)-etilo (253).

Etapas C: A una solución 3-(4-(benciloxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxiacrilato de (Z)-etilo (253) (1.3 g, 3.59 mmol) en etanol (25 mL) se agregó Pd/C (140 mg, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para dar 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-etoxipropanoato de etilo (0.81 g) (254).

Intermediario 20

2-(6-fluoro-5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acetato de etilo

(260)



Etapas A: A una solución de ácido malónico (21.5 g, 207 mmol)

139

en piridina (50 mL) se agregó 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (16 g, 104 mmol) y piperidina (1.5 mL). La reacción se puso a reflujo durante 13 h. Se agregó agua (25 mL) seguido por HCl concentrado (40 mL). El producto precipitado (255) se recolectó por
5 filtración y lavó con agua.

Etapas B: A una solución de (255) (25 g, 127 mmol) en etanol (40 mL) se agregó Pd/C (2 g, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante
10 la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de una almohadilla de celite y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto (256).

Etapas C: A un tubo de microondas de 20 mL se agregó compuesto (256) (2.00 g, 10.1 mmol) y ácido metilsulfónico (15
15 mL). El tubo se selló y calentó a 90°C durante 10 minutos. La solución resultante se vació en un baño de hielo, neutralizó hasta pH 7 con NaOH acuoso. El precipitado resultante se recolectó por filtración y lavó con agua para proporcionar el compuesto (257).

20 **Etapas D:** A una solución de cetona (257) (3.56 g, 19.8 mmol) en tolueno/THF (50: 1, 40 mL) se agregó polvo de Zn° (2.6 g, 39.6 mmol) y cloruro de cobre (I) (0.4 g, 3.96 mmol). La suspensión se calentó a 90°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó bromoacetato de etilo (3.4 mL.
25 31.6 mmol). La suspensión se calentó a 100°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa de HCl (50 mL. 2N) y la solución se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Los extractos orgánicos se

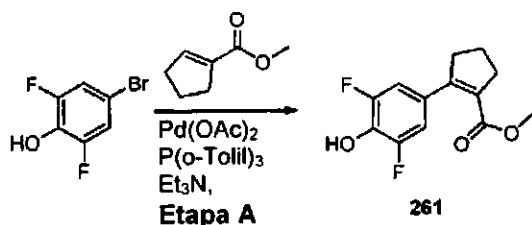
combinaron, secaron sobre sulfato de sodio, filtraron y concentraron in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50% en hexanos) para proporcionar el éster deseado (258) como una mezcla de isómeros.

5 **Etapa E:** A una solución de (258) (0.79 g, 3.2 mmol) en etanol (10 mL) se agregó Pd/C (0.08 g, tipo Degussa al 10%). Un globo de gas de hidrógeno se agregó y la reacción se evacuó y volvió a rellenar con hidrógeno tres veces. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se filtró a través de
10 una almohadilla de celite y concentró in vacuo para proporcionar el compuesto (259).

Etapa F: A una solución de éster (259) (1.06 g, 4.2 mmol) en diclorometano (40 mL) a 0°C se agregó tribromuro de boro (3.96 mL, 41.9 mmol). La solución se agitó durante 2 horas y
15 se apagó con etanol (5 mL) seguido por una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 mL). La capa orgánica se separó, secó sobre sulfato de sodio, filtró y concentró in vacuo para obtener el producto esperado (260).

Intermediario 21

20 2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopent-1-encarboxilato de metilo (261)



25

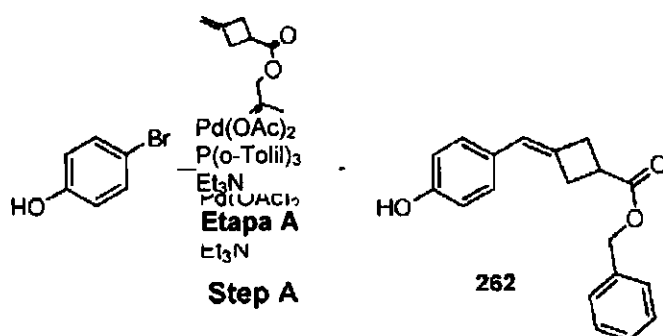
Etapa A: En un frasco a presión de 350 mL se agregó 4-bromo-2,6-difluorofenol (5.0 g, 0.024 mol), trietilamina (100 mL), 1-ciclopenten-1-carboxilato de metilo (4.5 g, 1.5eq.), acetato de

147

paladio (II) (0.27 g, 0.05eq.), seguido por tri-*o*-tolifosfina (0.73 g, 0.1eq.) bajo N₂. La mezcla se selló en el tubo de vidrio sellado y agitó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y EtOAc se agregó (150 mL) y agitó 5 durante 30 minutos, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc (100 mL x 3). El filtrado se hizo ácido con HCl 2N hasta pH ~2. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (100 mL x 2), salmuera (100 mL) y secaron sobre Na₂SO₄. El 10 filtrado se concentró in vacuo y el aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (261) (5.43 g, 89% de rendimiento) como un sólido húmedo amarillo ligero.

Intermediario 22

15 3-(4-hidroxibenziliden)ciclobutancarboxilato de bencilo (262)



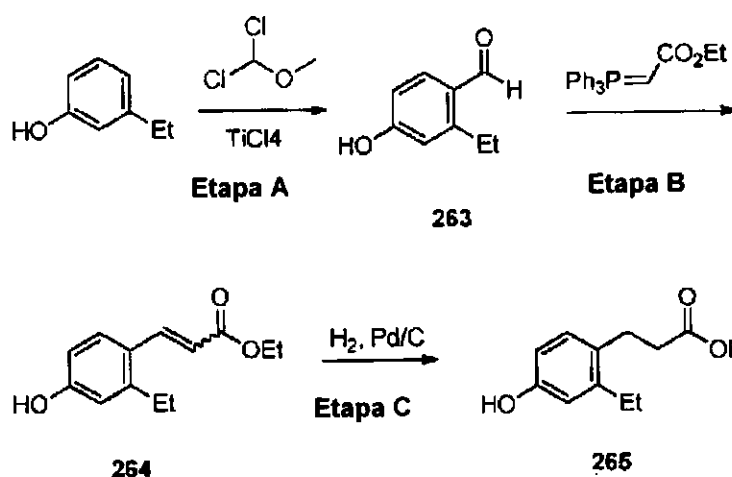
Etapa A: En un frasco a presión de 100 mL se agregó 4-bromofenol (1.0 g, 0.0057 mol), trietilamina (30 mL), 3-metilenciclobutancarboxilato de bencilo (1.5 g, 1.3eq.), acetato de 25 paladio (II) (0.064 g, 0.05eq.), seguido por tri-*o*-tolifosfina (0.175 g, 0.1eq.) bajo N₂. La mezcla se selló en el tubo de vidrio sellado y agitó a 100°C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y EtOAc se agregó (100 mL) y agitó

142

durante 30 minutos, filtró a través de celite y enjuagó con EtOAc (50 mL x 3). El filtrado se hizo ácido con HCl 2N hasta pH ~2. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mL x 2). Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con agua (100 mL x 2), salmuera (100 mL) y secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la solución se concentró in vacuo y el aceite de residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto deseado (262) (5.43 g, 58% de rendimiento).

10 Intermediario 23

3-(2-etil-4-hidroxifenil)-2-metilpropanoato de etilo (265)



15

Etapa A: A una solución de 3-etilfenol (6.11 g, 50 mmol) en CH₂Cl₂ se agregó TiCl₄ en CH₂Cl₂ (100 mL, 100 mmol) a 0°C seguido por dicloro(metoxi)metano (7.4 mL, 80 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla se vació en agua con hielo y extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, filtró, y concentró in vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea en gel de sílice con hexanos y EtOAc para proporcionar 2-etil-4-hidroxibenzaldehído (263). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (s,

20

25

147

1H), 3.02 (q, J= 7 Hz, 2H), 1.25 (t, J =7 Hz, 3H).

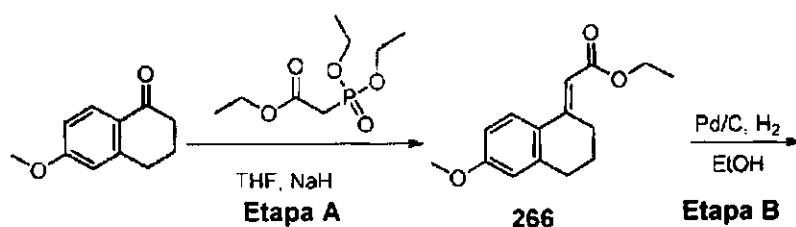
Etapla B: El compuesto (264) se preparó en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 29.

Etapla C: El compuesto (265) se preparó en una manera similar
5 como aquella descrita para la síntesis de 30.

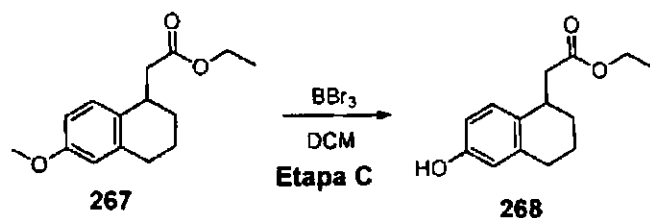
Intermediario 24

2-(6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acetato de etilo (268)

10



15



Etapla A: A la solución de 6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-
1(2H)-ona (5.0mmol, 0.881g) en THF (25.0mL) se agregó NaH
20 (12.5mmol, 0.50g) y luego 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo
(12.5mmol, 2.5mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente. La
mezcla de reacción se calentó a 60°C durante cuatro horas. La
reacción se enfrió y se apagó con agua, extrajo con EtOAc. La
capa orgánica se lavó con agua, salmuera y secó sobre Na₂SO₄. El
25 solvente se removió bajo presión reducida y cromatografió (gel se
sílice, EtOAc al 30% en hexanos.) para dar el compuesto (266)
(0.792g, 64.3%). CL-EM ESI m/z; encontrado 247.0 [M+H]⁺.

Etapla B: La mezcla del compuesto (266) (0.792g, 3.22mmol) en

144

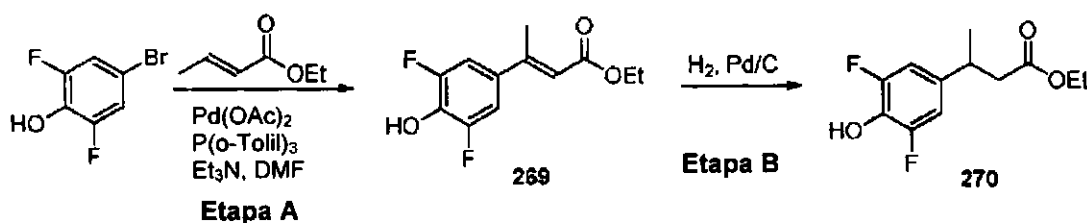
EtOH (50.0mL) se redujo con Pd/C (0.100g) bajo gas de hidrógeno a temperatura ambiente durante 12 horas para proporcionar el compuesto (267) (0.709g, 88.8%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.08 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.5$, 2.7 Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38 - 3.22 (m, 1H), 2.82 - 2.60 (m, 3H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 1.96 - 1.62 (m, 4H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

Etapla C: A la mezcla del compuesto (267) (0.709g, 2.85mmol) en DCM (30.0mL) a 0°C bajo gas de nitrógeno se agregó lentamente tribromuro de boro (0.809mL, 8.56mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante dos horas luego se apagó lentamente con EtOH a 0°C . La reacción se apagó con NaHCO_3 , extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera y secó sobre Na_2SO_4 . El solvente se removi6 in vacuo para dar el compuesto (268) (0.600g, 89.9%). CL-EM ESI m/z; encontrado: 235.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 8.3$, 2.6 Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.37 - 3.15 (m, 1H), 2.80 - 2.57 (m, 3H), 2.57 - 2.40 (m, 1H), 1.98 - 1.50 (m, 4H), 1.36 - 1.13 (m, 3H).

Intermediario 25

3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)butanoato de etilo (270)



Etapa A: El compuesto (269) se prepar6 en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 12.

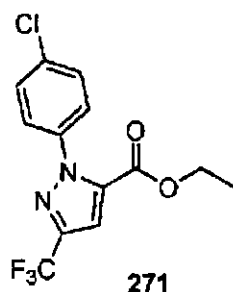
145

Etapa B: El compuesto (270) se preparó en una manera similar como aquella descrita por la síntesis de 53.

Intermediario 26

5 1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo (271)

10



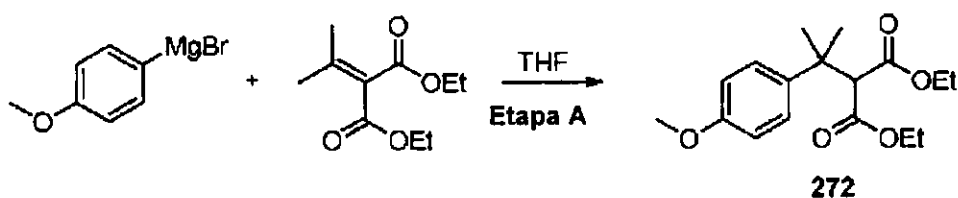
El compuesto (271) se preparó en una manera similar como aquella descrita en la patente US639527B1. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 - 7.56 (m, 5H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

15

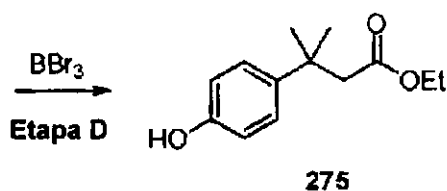
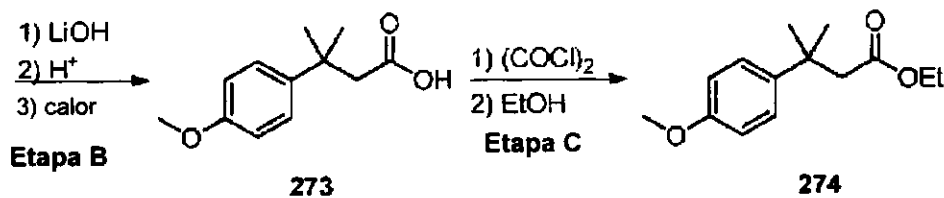
Intermediario 27

3-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (275)

20



25



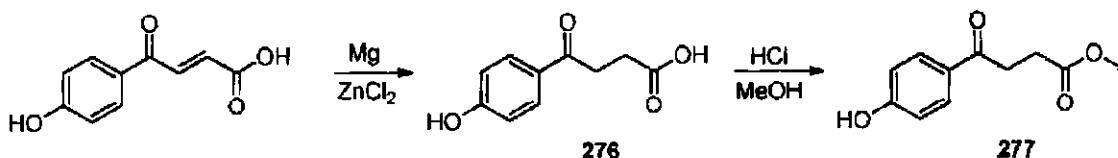
146

5

como aquella descrita para la síntesis de 34.

Intermediario 28

10

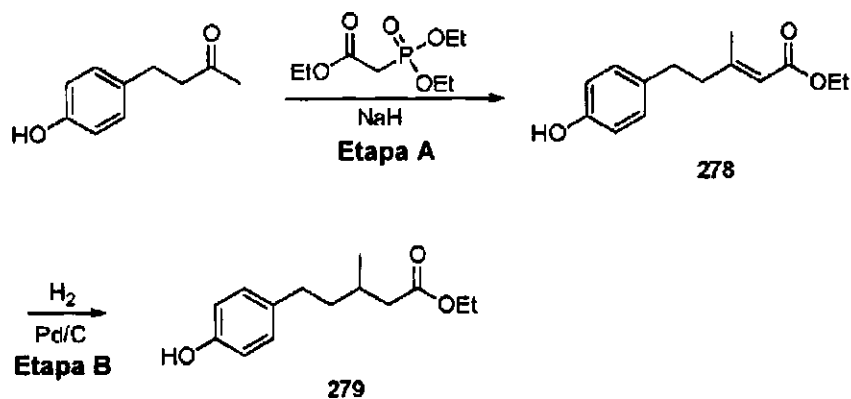


15

20

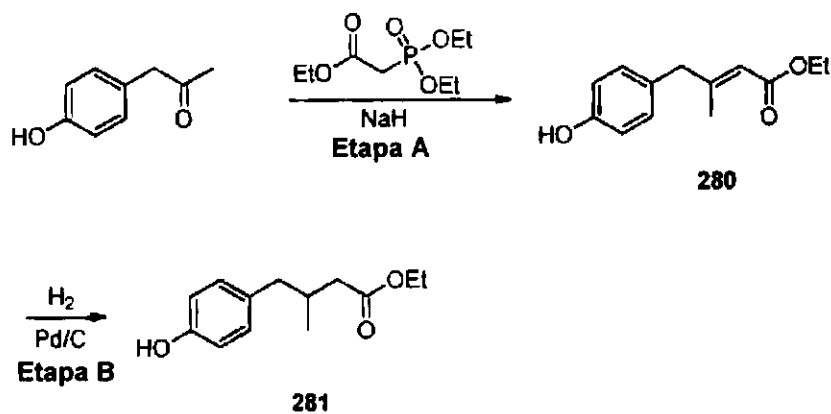
25

 14^x

Intermediario 295-(4-hidroxifenil)-3-metilpentanoato de etilo (279)

10 **Etapa A:** El compuesto (278) se preparó en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 266.

Etapa B: El compuesto (279) se preparó en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 267.

Intermediario 3015 4-(4-hidroxifenil)-3-metilbutanoato de etilo (281)

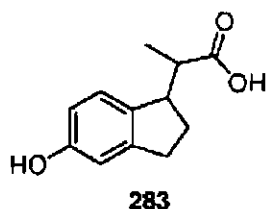
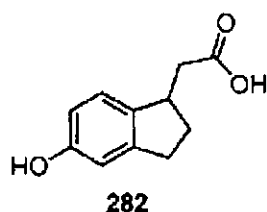
Etapa A: El compuesto (280) se preparó en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 266.

25 **Etapa B:** El compuesto (281) se preparó en una manera similar como aquella descrita para la síntesis de 267.

Intermediarios 31 y 32

Ácido 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (282) y
ácido 2-(5-hidroxi-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanoico (283)

5

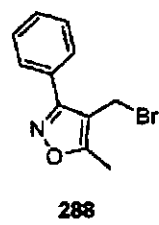
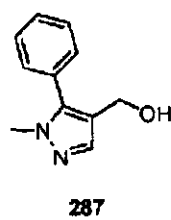
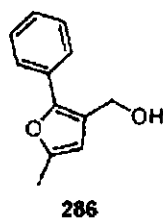
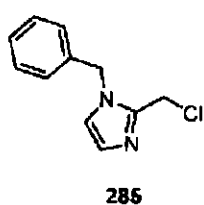
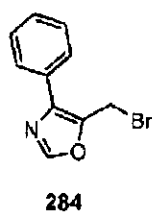


Los intermediarios de arriba (282) y (283) se sintetizaron por adaptación de un método de acuerdo a WO 2004/011445 A1.

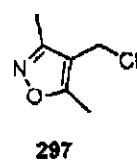
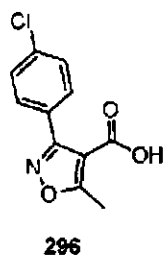
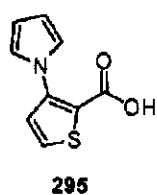
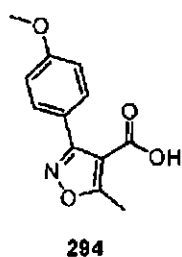
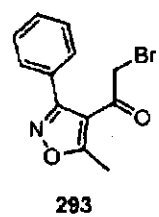
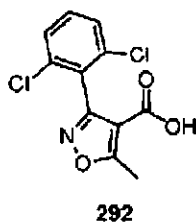
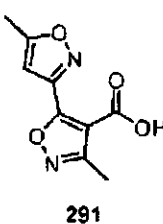
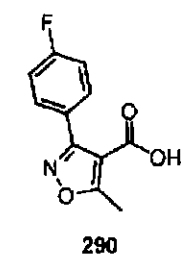
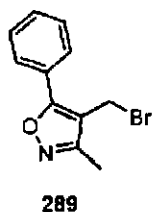
10

Los siguientes intermediarios se adquirieron de fuentes comerciales y usaron para sintetizar uno o más de los compuestos representativos de la invención.

15



20

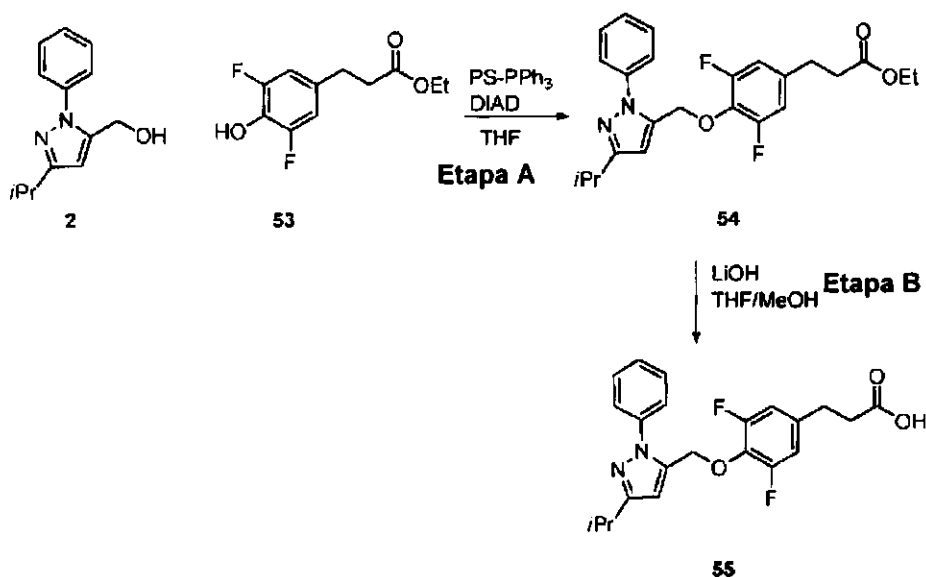


25

149

Preparación de EjemplosEjemplo 1

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico



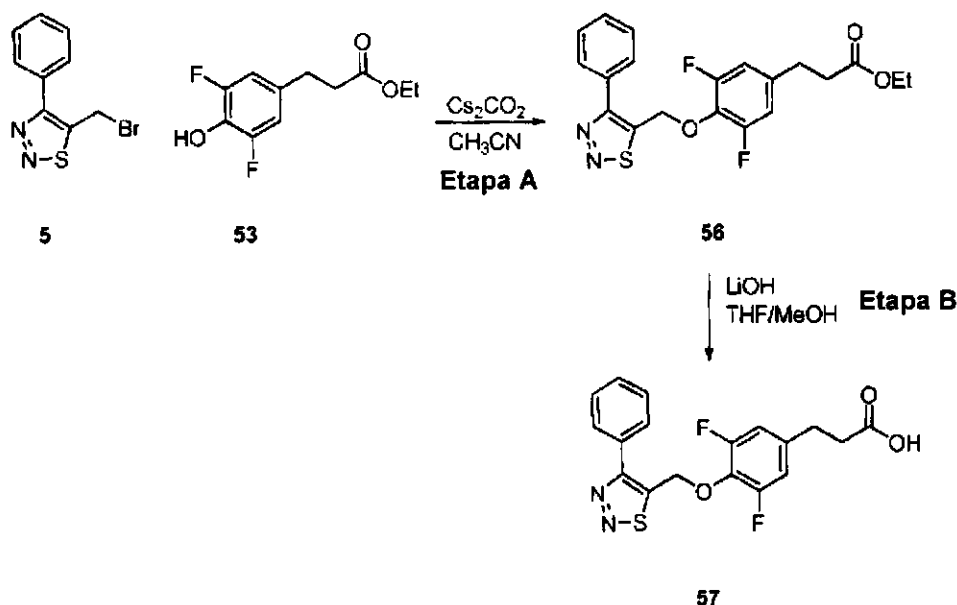
Etapa A: A una solución del intermediario (2) (0.150 g, 0.693 mmol) en THF (3 mL) se agregó el intermediario (53) (0.160 g, 0.693 mmol), trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 0.347 g, 1.04 mmol) y diisopropilazodicarboxilato (0.205 mL, 1.04 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermediario (54).

Etapa B: A una solución del intermediario (54) (0.270 g, 0.630 mmol) en THF (1 mL) y metanol (1 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1.0 M, 1.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se hizo ácida con HCl 1M y diluyó con EtOAc (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), secó sobre sulfato de sodio y filtró.

El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para aislar el compuesto del título (55). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, 2H), 7.46 (t, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.88 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 1.28 (d, 6H).

Ejemplo 2

3-(3,5-difluoro-4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (57)

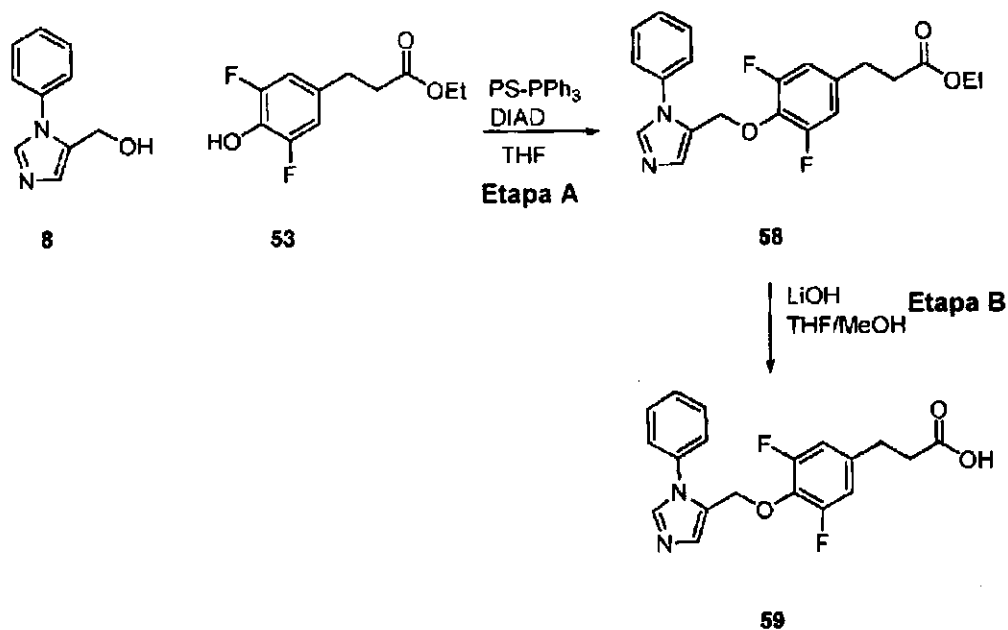


Etapa A: A una solución del intermediario (5) (0.200 g, 0.787 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agregó el intermediario (53) (0.181 g, 0.787 mmol) y carbonato de cesio (0.308 g, 0.945). La suspensión resultante se agitó a 80°C durante 4 h. La reacción se enfrió hasta t.a., se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermediario (56).

Etapa B: A una solución del intermediario (56) (0.318 g, 0.787 mmol) en THF (1 mL) y metanol (1 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1.0 M, 1.0 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se hizo
 5 ácida con HCl 1M y diluyó con EtOAc (5 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (5 mL), secó sobre sulfato de sodio y filtró. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para aislar el compuesto del título (57). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.77 (d, 2H), 7.55-7.45 (m, 3H), 6.79 (d, 2H), 5.52
 10 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.67 (t, 2H).

Ejemplo 3

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (59)



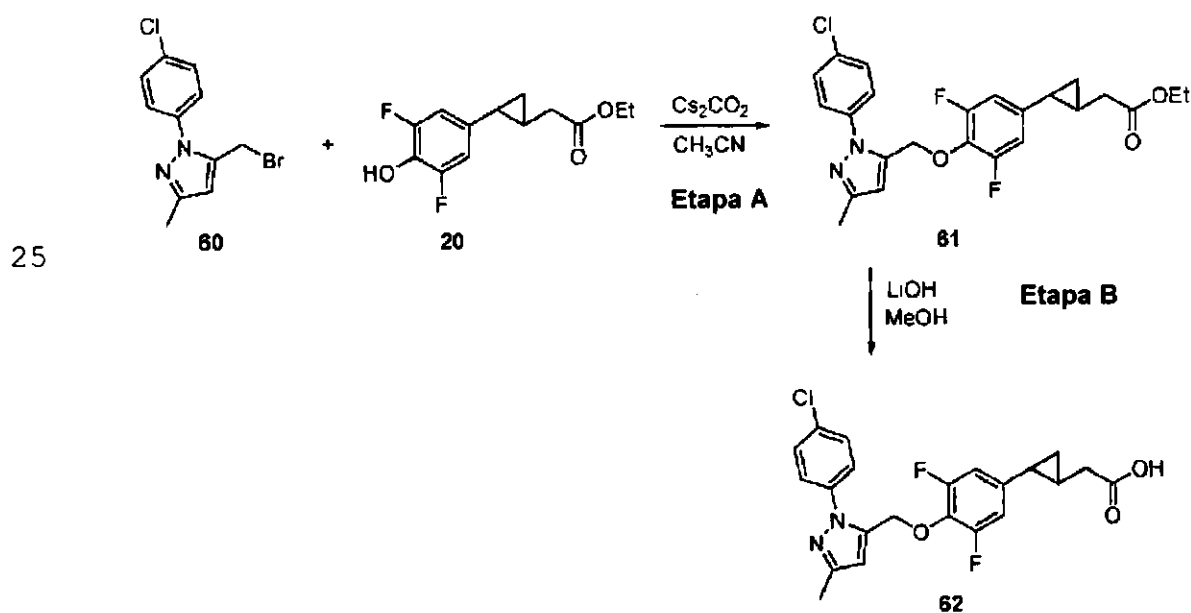
Etapa A: A una solución del intermediario (8) (0.200 g, 1.15 mmol) en THF (3 mL) se agregó el intermediario (53) (0.264 g, 1.15 mmol), trifenilfosfina soportada por polímero (3 mmol/g, 0.573 g, 1.72 mmol) y diisopropilazodicarboxilato

(0.340 mL, 1.72 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 18 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-20% en hexanos) para proporcionar el intermediario (58).

Etapla B: A una solución del intermediario (58) (0.040 g, 0.103 mmol) en THF (0.5 mL) y metanol (0.5 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1.0 M, 0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se hizo ácida con HCl 1M y diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), secó sobre sulfato de sodio y filtró. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para aislar el compuesto del título (59). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 (s, 1H), 7.56-7.54 (m, 5H), 7.06 (s, 1H), 6.74 (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.88 (t, 2H), 2.63 (t, 2H).

Ejemplo 4

Ácido 2-(2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluoro-fenil)ciclopropil)acético (62)



Etapa A: Una mezcla de 2-(2-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)ciclopropil)acetato de etilo (20) (84.7 mg, 0.33 mmol), Cs_2CO_3 (170.8 mg, 0.52 mmol) y 5-(bromometil)-1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol (60) (103.7 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (3 mL) se agitó a 50°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y enjuagó con acetonitrilo. El filtrado se concentró in vacuo y purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice (0-30%) da 108.6 mg de éster deseado (61) como un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.33 - 1.20 (m, 4H), 1.00 - 0.86 (m, 2H).

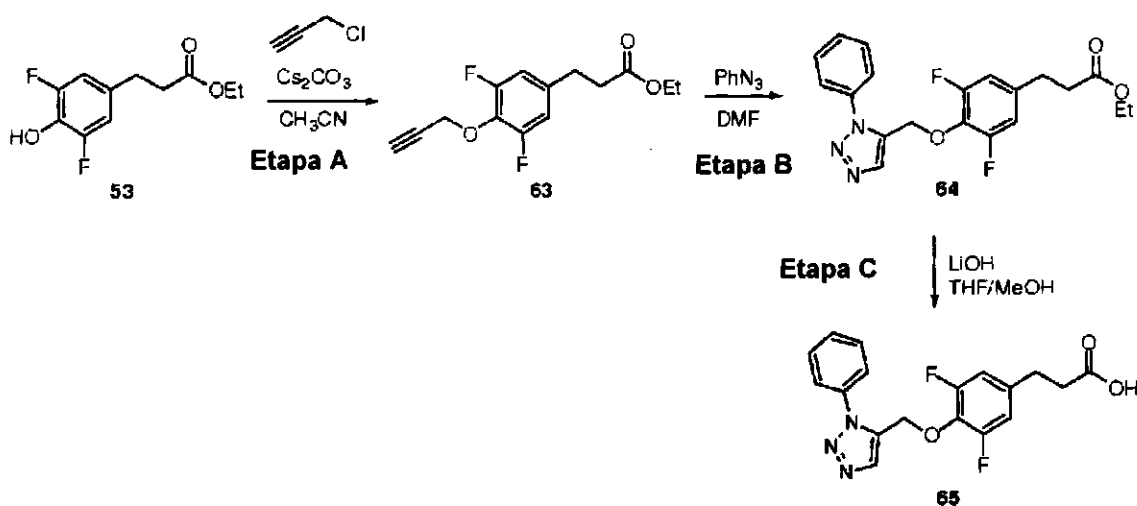
Etapa B: A una solución de 2-(2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopropil)acetato de etilo (61) (108.6 mg, 0.24 mmol) obtenida arriba en MeOH (2 mL) se agregó una solución acuosa de LiOH al 10% (2 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se hizo ácida con HCl 6N (1 mL) y dividió entre EtOAc y H_2O . La capa orgánica se lavó con salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y concentró in vacuo. La purificación por HPLC da 73.5 mg de producto deseado (62) como un sólido blanco. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.62 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.79 - 1.67 (m, 1H), 1.28 - 1.15

154

(m, 1H), 1.03 - 0.77 (m, 2H).

Ejemplo 5

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (65)



Etapa A: A una mezcla de 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)propanoato de etilo (53) (1 g, 4.3 mmol) y Cs_2CO_3 (1.7 g, 5.16 mmol) en acetonitrilo (25 mL) se agregó solución de cloruro de propargilo en tolueno (0.55g, 5.16 mmol). La mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de la filtración a través de celite y lavado con acetato de etilo, el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar sólido blanco (63).

Etapa B: La solución de 3-(3,5-difluoro-4-(prop-2-iniloxi)fenil)propanoato de etilo (63) y fenilazida en DMF anhidro (8 mL) se calentó a 110°C durante 20 minutos en un reactor de microondas. La reacción se diluyó con H_2O . El producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con H_2O , salmuera, secó sobre Na_2SO_4 y concentró in vacuo.

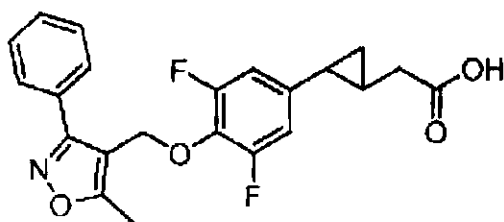
El residuo se purificó por cromatografía instantánea en gel de sílice para proporcionar un aceite amarillo (64).

Etapa C: A una solución del intermediario (64) (0.100 g, 0.258 mmol) en THF (0.5 mL) y metanol (0.5 mL) se agregó una solución de hidróxido de litio (1.0 M, 0.5 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se hizo ácida con HCl 1M y diluyó con EtOAc (3 mL). La capa orgánica se lavó con salmuera (3 mL), secó sobre sulfato de sodio y filtró. El filtrado se concentró in vacuo y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100% en hexanos) para aislar el compuesto del título (65). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.75-7.71 (m, 3H), 7.6-7.5 (m, 3H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

Se muestran a continuación los compuestos representativos de la invención, preparados por los siguientes procedimientos descritos en los ejemplos de arriba usando materiales de partida apropiados que serán aparentes para aquellos experimentados en la técnica.

Ejemplo 6

Ácido 2-(2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropil)-acético (67)

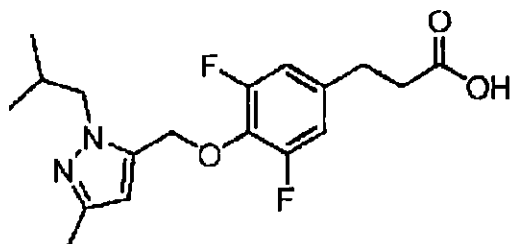


^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 6.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.41 - 2.17 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.83 - 1.63 (m, 1H), 1.29 - 1.14 (m, 1H), 1.02

- 0.74 (m, 2H).

Ejemplo 7

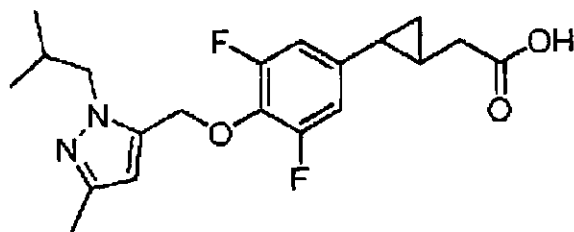
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (68)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 6.78 (d, J= 9.1 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.02 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 1.3 Hz, 2H), 2.33 - 2.28 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 0.92 (d, J= 6.7 Hz, 6H)

Ejemplo 8

Ácido 2-(2-(3,5-difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-ciclopropil)acético (69)



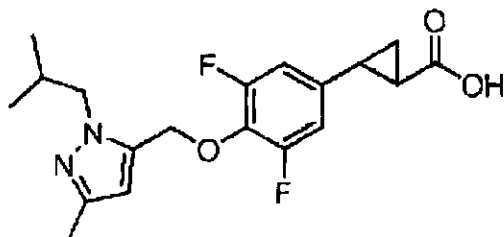
¹H RMN (400 MHz, CD Cl₃) δ: 6.65 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (d, J= 7.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.31 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.36 - 1.27 (m, 1H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H).

157

Ejemplo 9

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-ciclopropanocarboxílico (70)

5

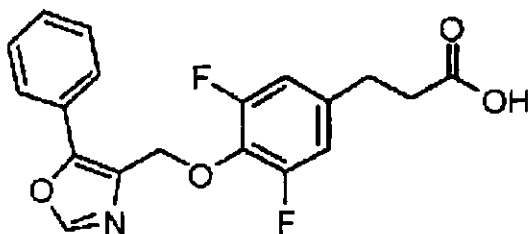


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.58 - 2.45 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H).

Ejemplo 10

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-feniloxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (71)

15

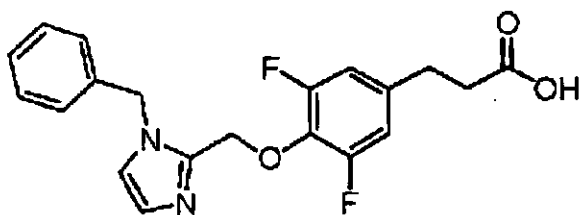


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.50 - 7.42 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.90 - 2.86 (t, 2H), 2.66 - 2.63 (t, 2H).

Ejemplo 11

Ácido 3-(4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (72)

25

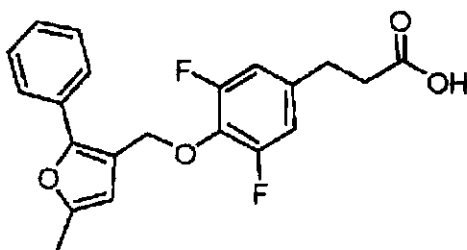


158

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.38 - 7.30 (m, 3H), 7.21 (d, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.78 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 2.88 - 2.84 (t, 2H), 2.59 - 2.58 (t, 2H).

5 Ejemplo 12

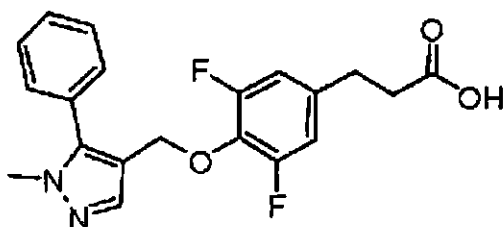
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-2-fenilfuran-3-il)metoxi)fenil)propanoico (73)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, 2H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 2.88 - 2.85 (t, 2H), 2.66 - 2.62 (t, 2H), 2.33 (s, 3H).

15 Ejemplo 13

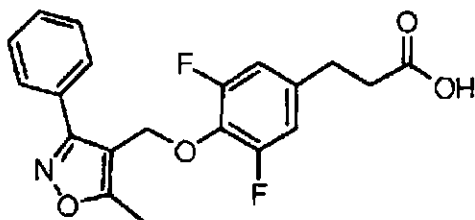
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.51 (br, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 - 7.41 (m, 5H), 6.72 (d, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.88 - 2.84 (t, 2H), 2.64 - 2.61 (t, 2H).

Ejemplo 14

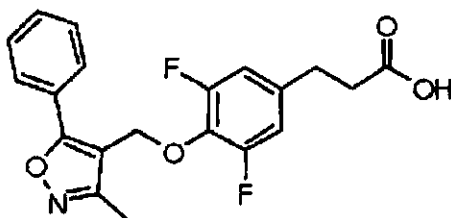
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (75)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.31 (br, 1H), 7.86 - 7.83 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 3H), 6.75 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.90 - 2.86 (t, 2H), 2.67 - 2.63 (t, 2H), 2.35 (s, 3H).

Ejemplo 15

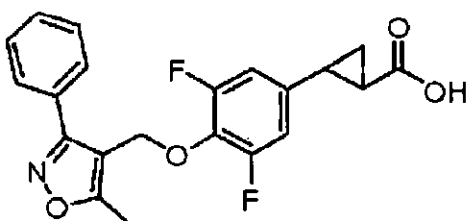
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (76)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.52 - 7.49 (m, 3H), 6.76 (d, 2H), 4.99 (s, 2H), 2.91 - 2.87 (t, 2H), 2.68 - 2.64 (t, 2H), 2.33 (s, 3H).

Ejemplo 16

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (77)

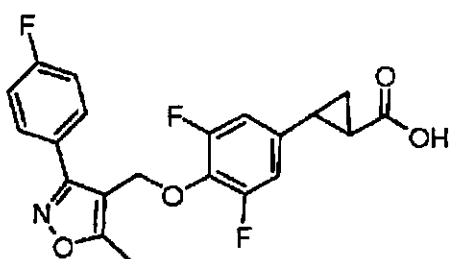


160

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 - 7.82 (m, 2H), 7.49 - 7.47 (m, 3H), 6.64 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.37 - 1.26 (m, 1H).

Ejemplo 17

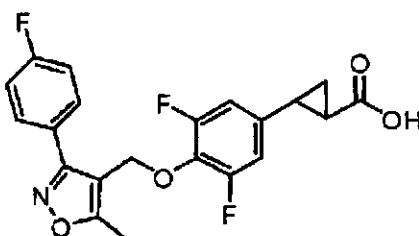
Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (78)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 - 7.84 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.66 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.88 - 1.84 (m, 1H), 1.70 - 1.65 (m, 1H), 1.36 - 1.31 (m, 1H).

Ejemplo 18

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (79)



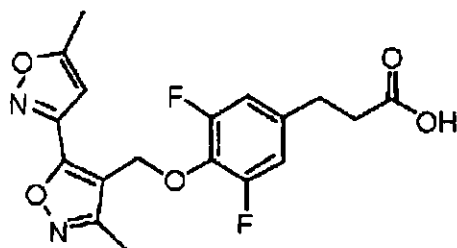
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.20 - 7.16 (m, 2H), 6.77 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.91 - 2.87 (t, 2H), 2.68 - 2.65 (t, 2H), 2.35 (s, 3H).

161

Ejemplo 19

Ácido 3-(4-((3',5-dimetil-3,5'-biisoxazol-4'-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (80)

5

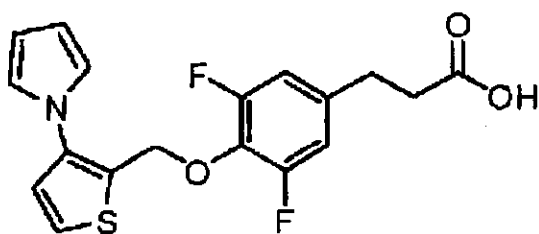


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (d, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 2.87 - 2.84 (t, 2H), 2.59 - 2.55 (t, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

Ejemplo 20

Ácido 3-(4-((3-(1H-pirrol-1-il)tiofen-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (81)

15

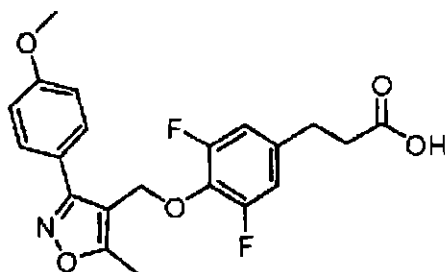


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.02 (app s, 2H), 6.75 (d, 2H), 6.32 (app s, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.90 - 2.86 (t, 2H), 2.67 - 2.64 (t, 2H).

Ejemplo 21

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(4-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (82)

25



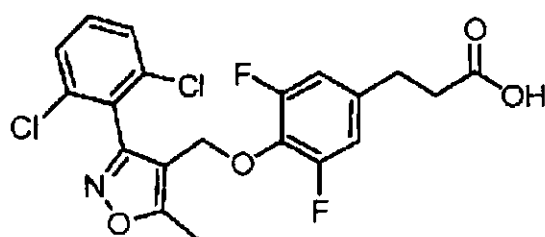
162

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, 2H), 7.01 (d, 2H), 6.76 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.91 - 2.87 (t, 2H), 2.68 - 2.65 (t, 2H), 2.34 (s, 3H).

5

Ejemplo 22

Ácido 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (83)



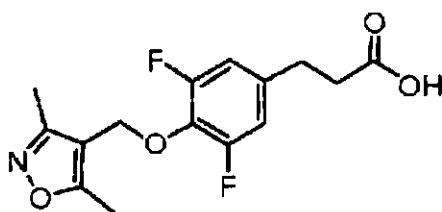
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.41 - 7.33 (m, 3H), 6.65 (d, 2H), 4.79 (s, 2H), 2.86 - 2.82 (t, 2H), 2.64 - 2.60 (t, 2H), 2.58 (s, 3H).

15

Ejemplo 23

Ácido 3-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (84)



20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 6.75 (d, 2H), 4.89 (s, 2H), 2.89 - 2.86 (t, 2H), 2.67 - 2.63 (t, 2H), 2.30 (s, 6H).

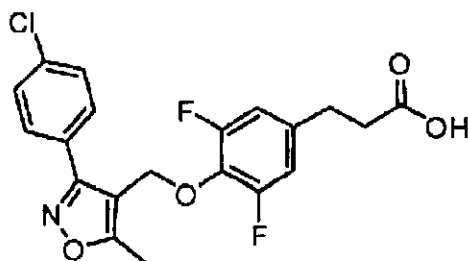
25

163

Ejemplo 24

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (85)

5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.82 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 6.78

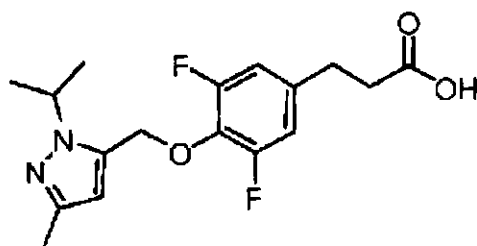
10 (d, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.90 - 2.86 (t, 2H), 2.62 - 2.58 (t, 2H),

2.37 (s, 3H).

Ejemplo 25

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (86)

15



20

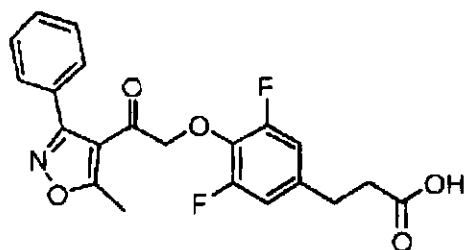
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.77 (br, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.00

(s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.71 - 4.65 (m, 1H), 2.90 - 2.87 (t, 2H),

2.66 - 2.63 (t, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.50 (d, 6H).

Ejemplo 26

25 **Ácido 3-(3,5-difluoro-4-(2-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-2-oxoetoxi)fenil)propanoico (87)**



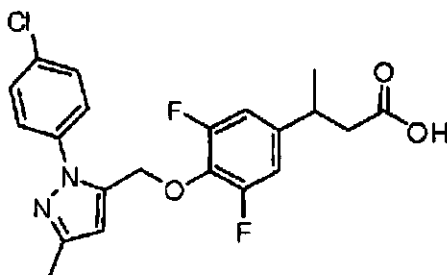
164

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.52 - 7.48 (m, 5H), 6.69 (d, 2H),
 4.67 (s, 2H), 2.86 - 2.82 (t, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.64 - 2.60 (t,
 5 2H).

Ejemplo 27

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-
3,5-difluorofenil)butanoico (88)

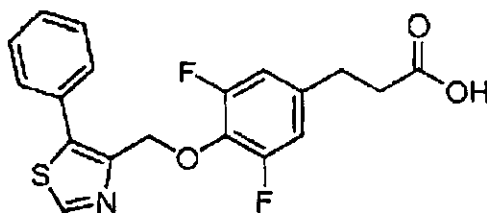
10



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.62 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.75
 15 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 1H), 2.60 -
 2.55 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.27 (d, 3H).

Ejemplo 28

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-feniltiazol-4-
 20 il)metoxi)fenil)propanoico (89)

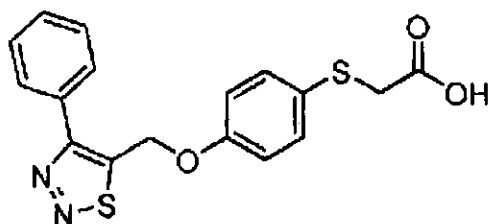


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 7.62 (d, J = 6.8 Hz,
 25 2H), 7.45-7.44 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.88 (t,
 J = 7.6 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 7.6 Hz, 2H).

165

Ejemplo 29

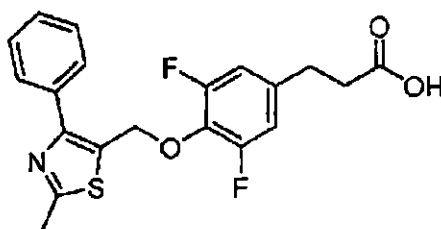
Ácido 2-(4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)feniltio)acético
(90)



^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.58-7.52 (m, 3H), 7.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 8.8$, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.66 (s, 2H).

Ejemplo 30

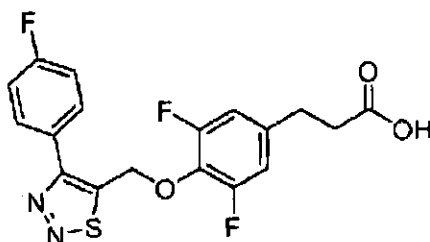
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (91)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45-7.38 (m, 3H), 6.75- 6.73 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.67-2.63 (m, 2H).

Ejemplo 31

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico



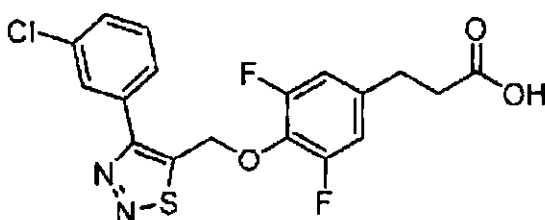
166

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.81-7.78 (m, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

5

Ejemplo 32

Ácido 3-(4-((4-(3-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (93)



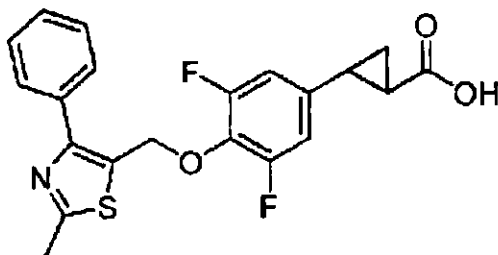
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (s, 1H), 7.70-7.66 (m, 1H), 7.47 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 6.81-6.79 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 2.91 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

15

Ejemplo 33

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropanocarboxílico (94)



20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 3H), 6.61-6.59 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44-2.41 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.61-1.56 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 1H).

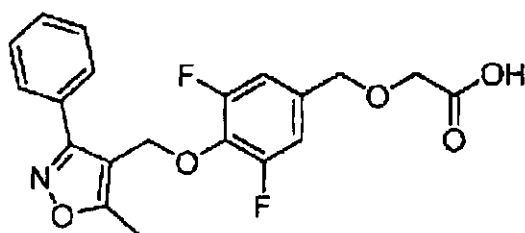
25

167

Ejemplo 34

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)benciloxi)acético (95)

5

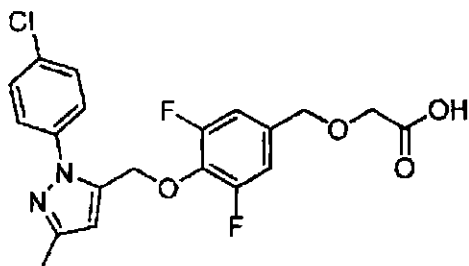


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87-7.84 (m, 2H), 7.50-7.49 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H).

Ejemplo 35

Ácido 2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorobenciloxi)acético (96)

15

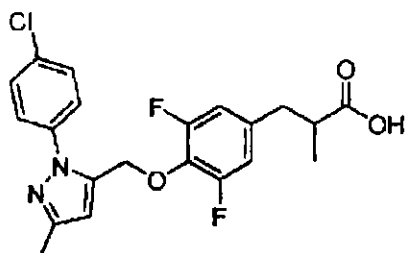


^1H RMN (400 MHz, DMSO) δ 7.63 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 36

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (97)

25

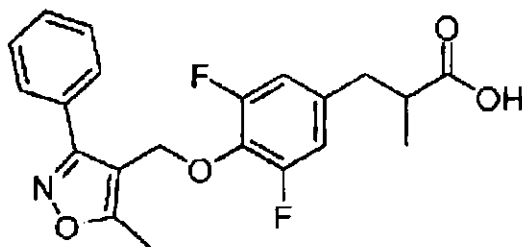


168

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H),
 5 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65- 2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 37

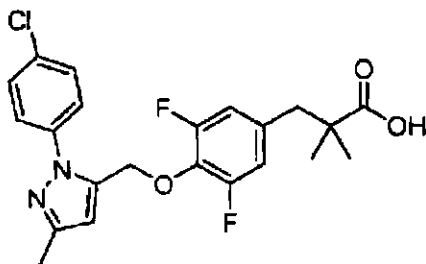
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (98)



15 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88-7.85 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 3H), 6.75-6.73 (m, 2H), 4.94 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.75-2.71 (m, 1H), 2.67-2.62 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 38

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanoico (99)



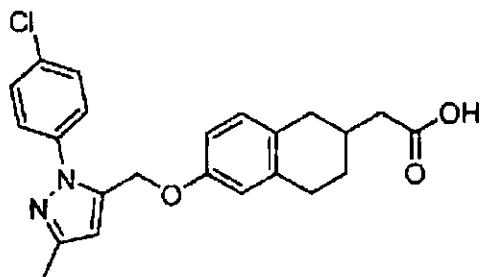
25 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H),

2.81 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (s, 6H).

Ejemplo 39

Ácido 2-(6-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-

5 1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)acético (100)

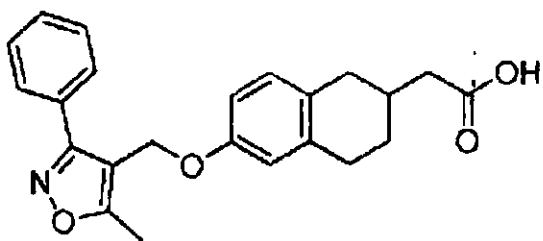


10 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.70-6.68 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.88 (d, 2H), 2.92- 2.80 (m, 3H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.56-1.44 (m, 1H).

15

Ejemplo 40

Ácido 2-(6-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-1,2,3,4-
tetrahidronaftalen-2-il)acético (101)



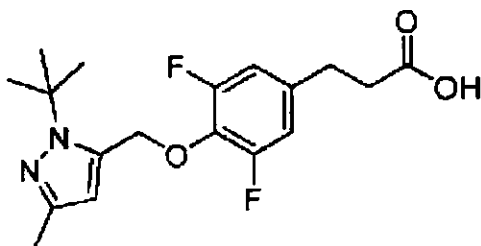
20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (m, 2H), 7.45-7.42 (m, 3H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.75-6.73 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 2.93-2.82 (m, 3H), 2.51-2.50 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (d, $J = 7.2$ Hz), 2.31-2.25 (m, 1H), 2.1-1.98 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H).

170

Ejemplo 41

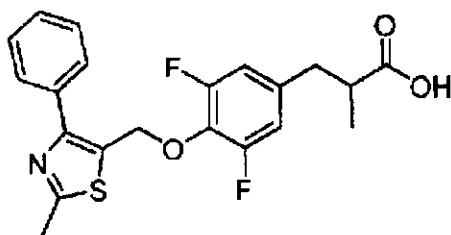
Ácido 3-(4-((1-tert-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.70 (s, 9H).

Ejemplo 42

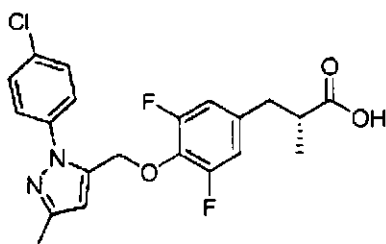
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (103)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62-7.59 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 3H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.75-2.73 (m, 1H), 2.66-2.63 (m, 1H), 1.21 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

Ejemplo 43

Ácido (R)-3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (104)



127

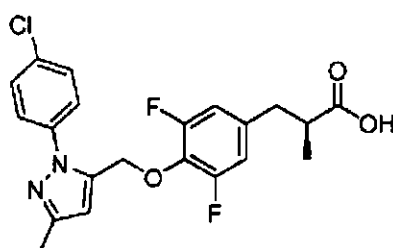
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 44

Ácido (S)-3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (105)

10



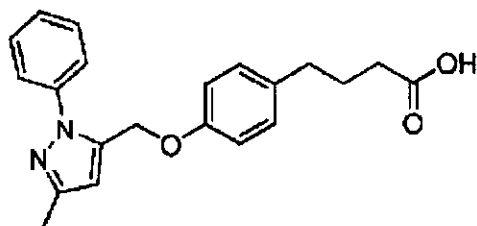
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.75-6.73 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00-2.94 (m, 1H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.65-2.60 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

15

Ejemplo 45

Ácido 4-(4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (106)

20



25

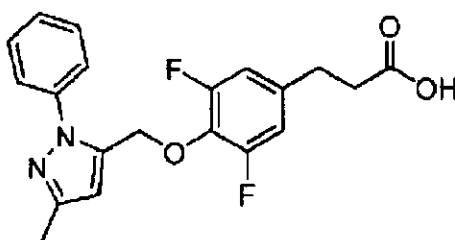
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.62 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H).

172

Ejemplo 46

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (107)

5

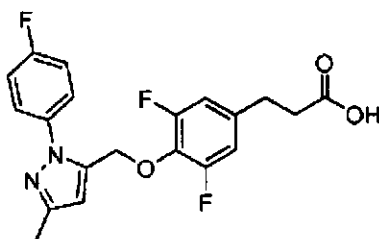


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).

Ejemplo 47

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (108)

15

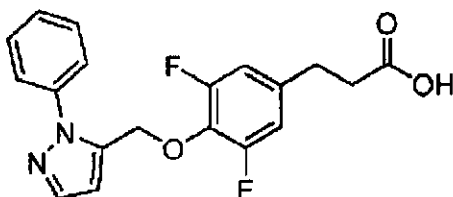


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.66-7.62 (m, 2H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 48

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (109)

25

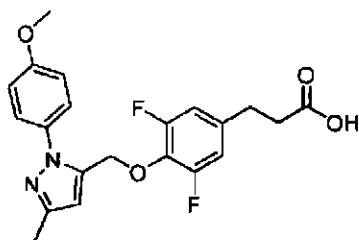


123

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.5 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 49

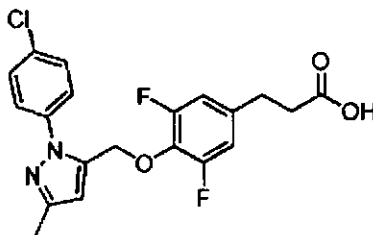
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (110)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 50

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (111)



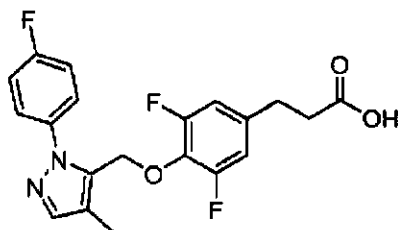
^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.08

171

(s, 2H), 2.74 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.51 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).

Ejemplo 51

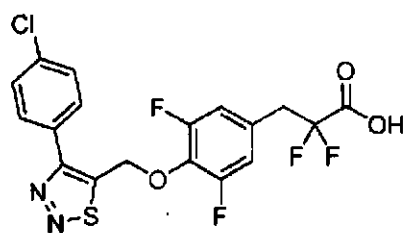
5 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (112)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71-7.68 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.95 (s, 2H), 2.9 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.01 (s, 3H).

15 Ejemplo 52

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-difluoropropanoico (113)

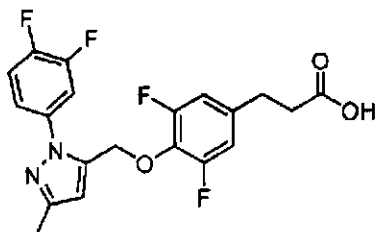


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.33 (t, J = 16 Hz, 2H).

125

Ejemplo 53

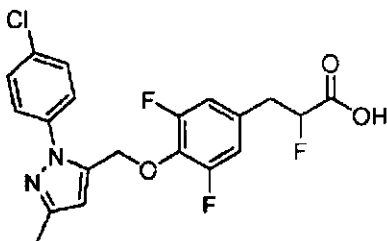
Ácido 3-(4-((1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (114)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.62-7.57 (m, 1H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.3 (s, 3H).

Ejemplo 54

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-fluoropropanoico (115)

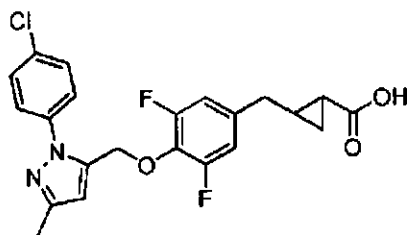


^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.6 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.1 (ddd, $J = 48.8, 6.8, 4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.28-3.05 (m, 2H), 2.26 (s, 3H).

126

Ejemplo 55

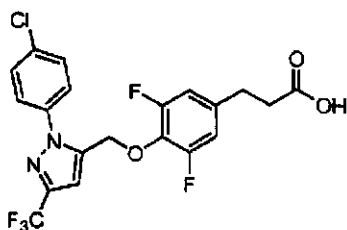
Ácido 2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorobenzil)ciclopropancarboxílico (116)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 2.49 (dd, $J = 16.4$, 7 Hz, 1H), 2.38 (dd, $J = 16$, 7.2 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 1.0-0.88 (m, 2H).

Ejemplo 56

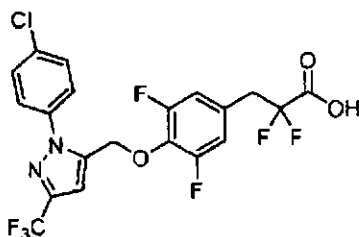
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (117)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.5 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.9 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

Ejemplo 57

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-difluoropropanoico (118)



122

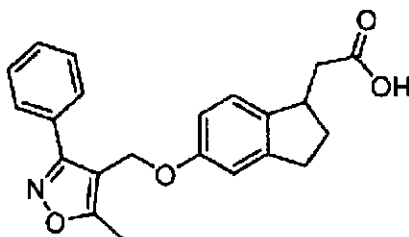
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.33 (t, $J = 16$ Hz, 2H).

5

Ejemplo 58

Ácido 2-(5-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (119)

10



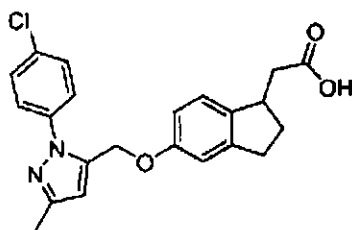
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76-7.72 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.84 (s, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 2.98-2.78 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 5H), 1.88-1.76 (m, 1H).

15

Ejemplo 59

Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (120)

20



25

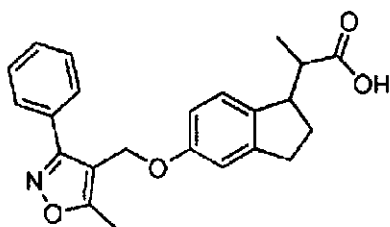
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.55 - 7.50 (m, 2H), 7.41 - 7.37 (m, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.74 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.60-3.50

128

(m, 1H), 2.96-2.76 (m, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.84-1.72 (m, 1H).

Ejemplo 60

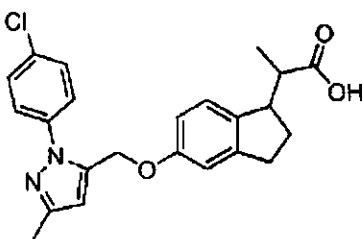
Ácido 2-(5-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanoico (121)



CL-EM ESI m/z; encontrado 378 [M+H]⁺.

Ejemplo 61

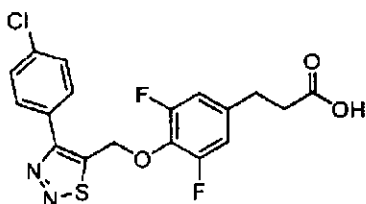
Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanoico (122)



CL-EM ESI m/z; encontrado: 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 62

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (123)

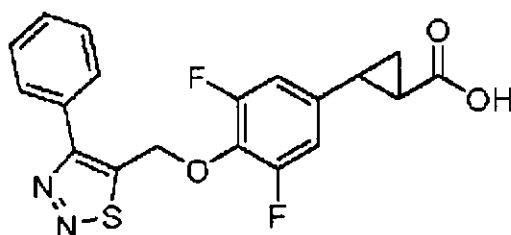


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.75 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 6.80 (d, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.70 (t, 2H).

Ejemplo 63

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropancarboxílico (124)

5

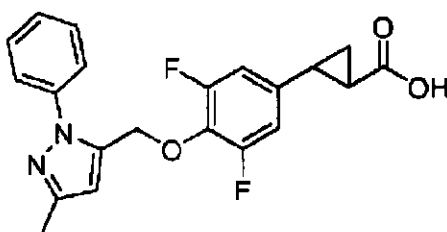


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.76 (d, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H),
 10 6.69 (d, 2H), 5.52 (s, 2H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H),
 1.71-1.64 (m, 1H), 1.38-1.30 (m, 1H).

Ejemplo 64

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropancarboxílico (125)

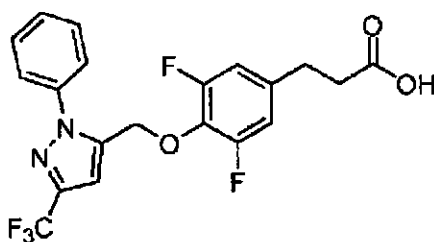
15



20 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.39
 (t, 1H), 6.64 (d, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.54-2.46 (m,
 1H), 2.33 (s, 3H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.35-
 1.32 (m, 1H).

Ejemplo 65

25 **Ácido** 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (126)



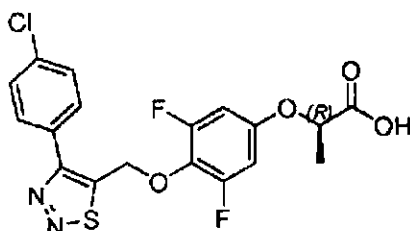
180

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.67 (d, 2H), 7.52-7.42 (m, 3H),
6.99 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 2.89 (t, 2H), 2.66
5 (t, 2H).

Ejemplo 66

Ácido (R)-2-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-
3,5-difluorofenoxi)propanoico (127)

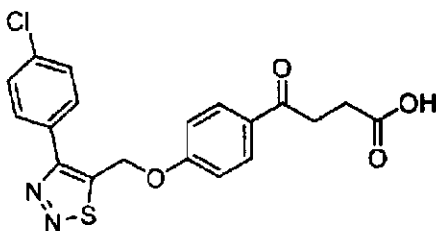
10



¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64
15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 9.2
Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 4.70 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.44 (d, J = 6.8
Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 389.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 67

Ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-
20 4-oxobutanoico (128)

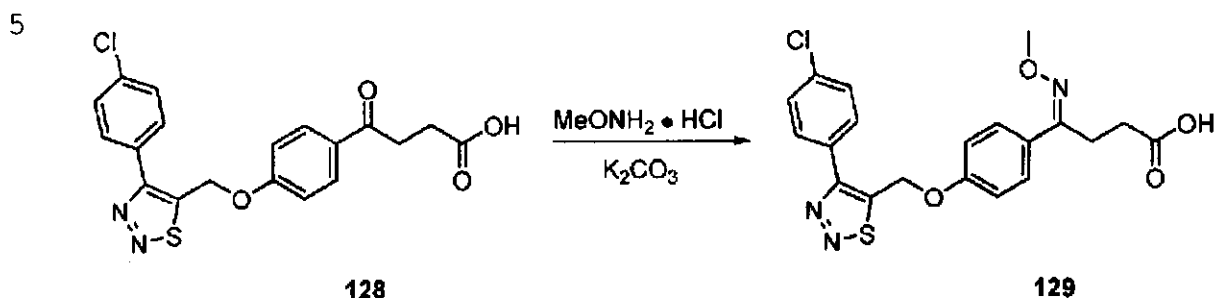


25 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89
(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 9.2
Hz, 2H), 5.80 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.54 (t, J = 7.6
Hz, 3H). CL-EM: 401.0 [M - H]⁻.

181

Ejemplo 68

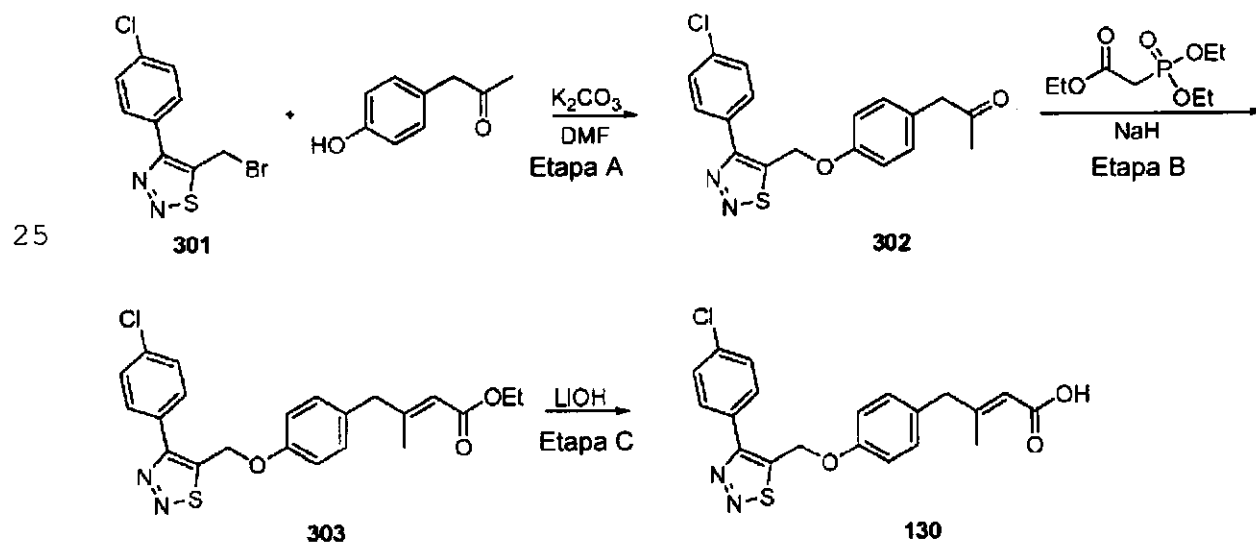
Ácido (Z)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-(metoxiimino)butanoico (129)



10 Una mezcla del compuesto (128) (30 mg, 0.074 mmol),
 clorohidrato de metoxilamina (12.4 mg, 0.148 mmol), y K_2CO_3 (0.2
 g, 1.44 mmol) en etanol absoluto (2.5 mL) se agitó a 75°C durante
 la noche. Después de la evaporación de solvente, el residuo se
 purificó por CLAR de fase inversa para dar el producto deseado
 15 (129). ^1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),
 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J =$
 8.4 Hz, 2H), 5.71 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H),
 2.18 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

Ejemplo 69

20 **Ácido** (E)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbut-2-enoico (130)



182

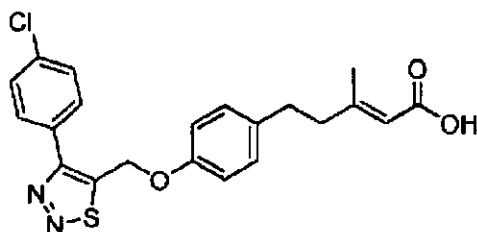
Etapla A: El Compuesto (302) se preparó en una manera similar como el que se describió para la síntesis de 56.

Etapla B: A una mezcla del compuesto (302) (0.1 g, 0.279 mmol) y NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 18 mg) en THF anhidro (4 mL) a 0°C se agregó gota a gota 2-fosfonoacetato de trietilo (0.089 mL, 0.446 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 hora y a temperatura ambiente por 2 horas. La reacción se apagó con agua helada (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). El solvente se removió in vacuo y el producto (303) se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapla C: El Compuesto (130) se preparó en una manera similar como el que se describió para la síntesis de 57. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.91-7.88 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23-7.13 (m, 2H), 7.07-7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.69-5.66 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 1.88 (s, 3H).

Ejemplo 70

Ácido (E)-5-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilpent-2-enoico (131)



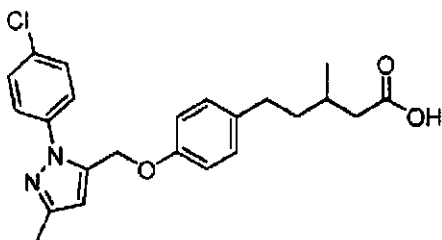
^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.07-2.66 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.09 (m, 3H).

183

Ejemplo 71

Ácido 5-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metil pentanoico (132)

5

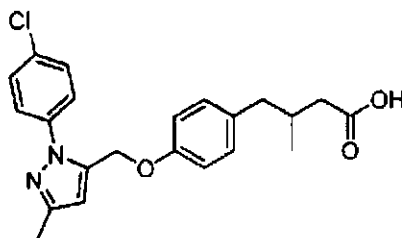


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.99 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.54-2.51 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 4H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H), 1.55-1.51 (m, 1H), 1.41-1.38 (m, 1H), 0.91 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

15 **Ejemplo 72**

Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (133)

20

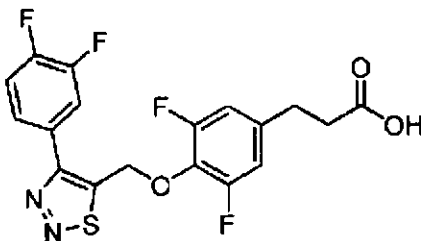


^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.03 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.53-2.51 (m, 1H), 2.39-2.34 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.06-1.96 (m, 2H), 0.83 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

184

Ejemplo 73

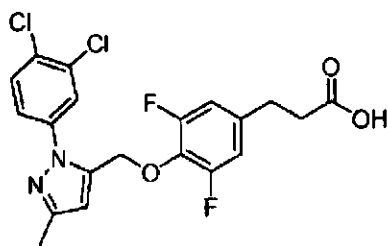
Ácido 3-(4-((4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (134)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.73-7.68 (m, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 5.47 (s, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.67 (t, 2H).

Ejemplo 74

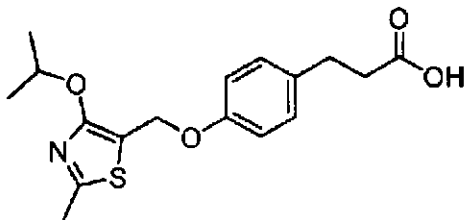
Ácido 3-(4-((1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (135)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.84 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 6.79-6.74 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.91-2.84 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

Ejemplo 75

Ácido 3-(4-((4-isopropoxi-2-metiltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (136)



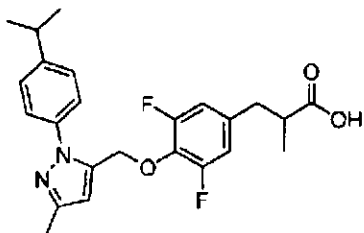
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.11 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 5.04

185

(s, 2H), 5.02-4.95 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.31 (d, 6H).

Ejemplo 76

5 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-isopropilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (137)



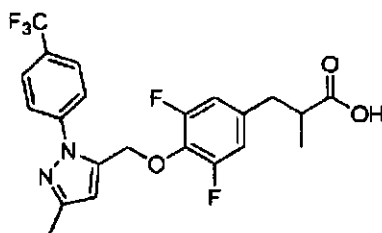
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.96 - 2.90 (m, 2H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.58 - 2.53 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 8.5$ Hz, 6H), 1.12 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 429.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 77

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (138)



20

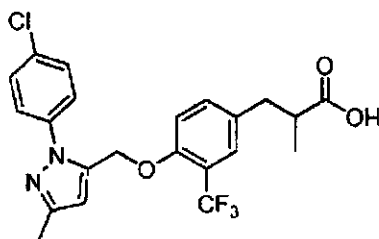
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.71 - 2.68 (m, 1H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 455.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

Ejemplo 78

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (139)

5

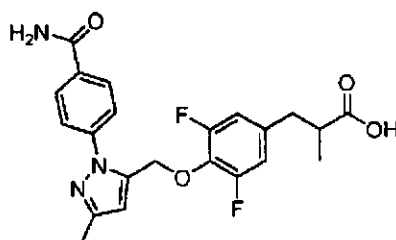


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.42 - 7.39 (m, 3H), 7.31 (m, 1H) 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 1H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 454.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 79**

Ácido 3-(4-((1-(4-carbamoylfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (140)

20

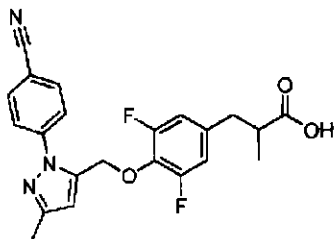


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 2H), 2.92 - 2.86 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 430.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

187

Ejemplo 80

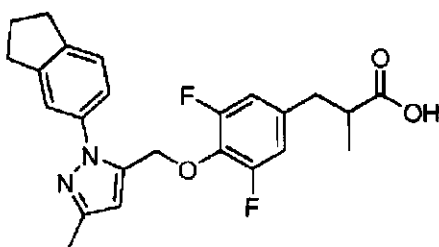
Ácido 3-(4-((1-(4-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (141)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.93 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 411.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 81

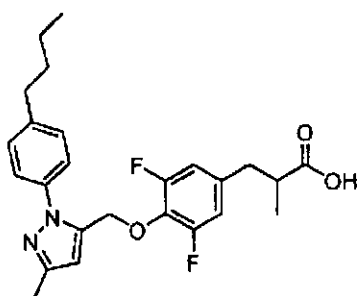
Ácido 3-(4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (142)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 5H), 2.71 - 2.57 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.15 - 2.10 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 426.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 82

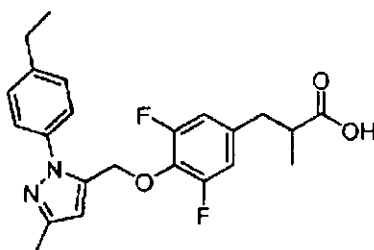
Ácido 3-(4-((1-(4-butilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (143)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.96 - 2.94 (m, 1H), 2.74 - 2.61 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.64 - 1.60 (m, 2H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 442.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 83

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (144)



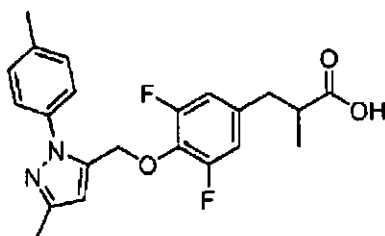
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 414.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

189

Ejemplo 84

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (145)

5

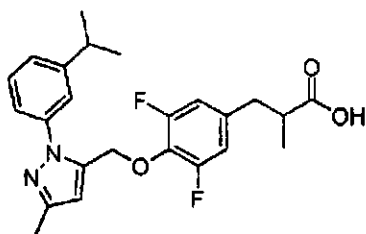


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 400.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 **Ejemplo 85**

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(3-isopropilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (146)

20

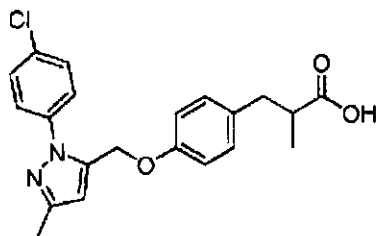


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (s, 1H) 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.98 - 2.93 (m, 2H), 2.74 - 2.72 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H) 2.36 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 428.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

190

Ejemplo 86

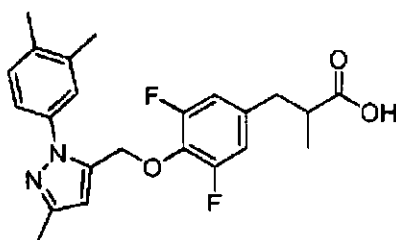
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (147)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 1H), 2.75 - 2.62 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 384.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 87

Ácido 3-(4-((1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (148)

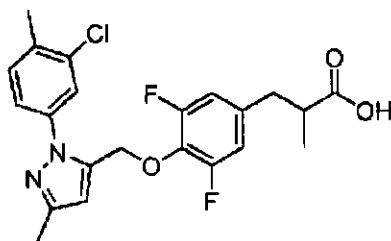


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.39 (s, 1H) 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 1H), 2.73 - 2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.61 (m, 1H) 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). LC- MS ESI m/z ; encontrado 413.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

191

Ejemplo 88

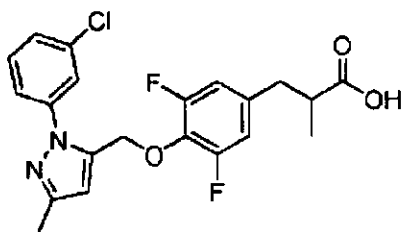
Ácido 3-(4-((1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (149)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) 7.50 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 433.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 89

Ácido 3-(4-((1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (150)

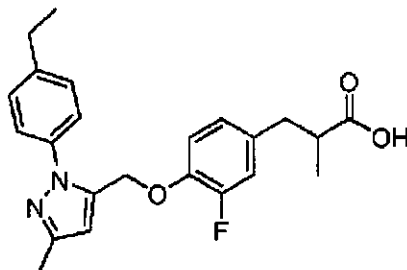


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 (s, 1H) 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H) 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 419.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

192

Ejemplo 90

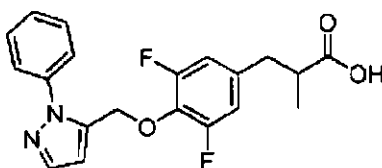
Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (151)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.04 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 396.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 91

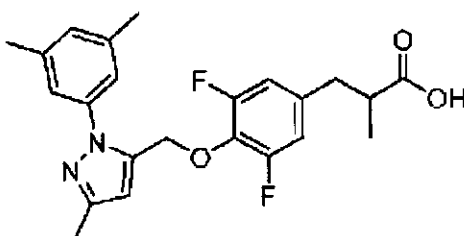
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (152)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.71 - 7.69 (m, 2H) 7.61 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.52 - 7.48 (m, 2H), 7.44 - 7.40 (m, 1H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 372.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 92

Ácido 3-(4-((1-(3,5-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (153)

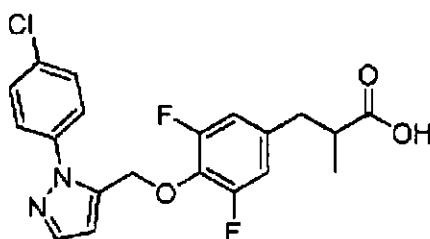


1a3

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.24 (s, 2H) 7.00 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H) 2.34 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 12$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 414.5 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

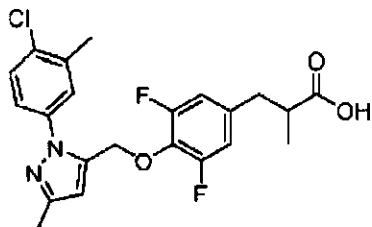
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (154)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H) 7.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 406.8 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

Ácido 3-(4-((1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (155)



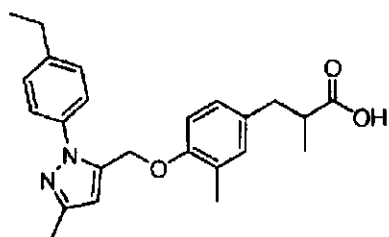
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (bs, 1H) 7.48 - 7.41 (m, 2H), 6.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.00 - 2.95

194

(m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 435.9 $[M+H]^+$.

5 Ejemplo 95

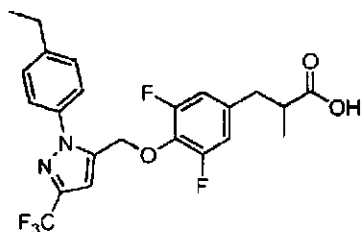
Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (156)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.75 - 2.56 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 392.6 $[M+H]^+$.

Ejemplo 96

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (157)



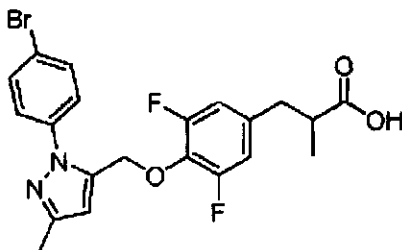
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 2.99 - 2.95 (m, 1H), 2.76 - 2.62 (m, 4H), 1.28 (t, $J = 8.0$

195

Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 469.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 97

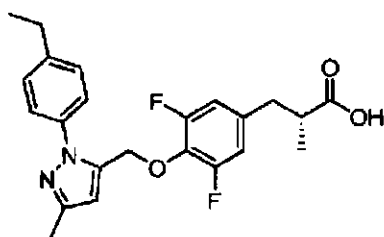
5 Ácido 3-(4-((1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (158)



10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 (s, 4H), 6.74 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.71 (m, 1H), 2.66 - 2.61 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 465.0 [M+H]⁺.

Ejemplo 98

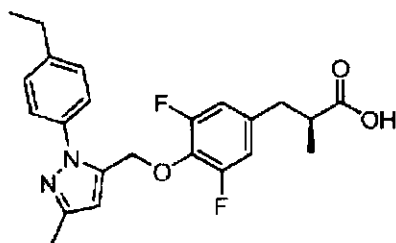
15 Ácido (R)-3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (159)



20 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 414.6 [M+H]⁺.

Ejemplo 99

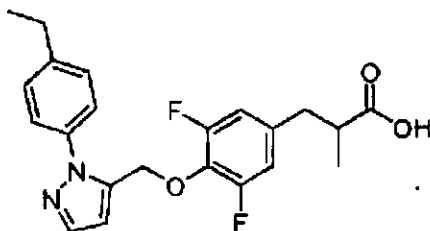
Ácido (S)-3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (160)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.99 - 2.93 (m, 1H), 2.74 - 2.58 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 414.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 100

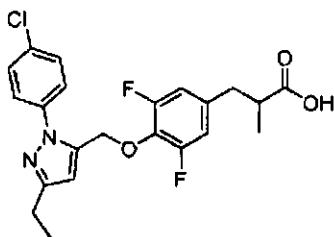
Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (161)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.44 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 13.5$, 7.3 Hz, 1H), 2.75 - 2.69 (m, 3H), 2.62 (dd, $J = 13.5$, 7.2 Hz, 1H), 1.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 400.7 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 101

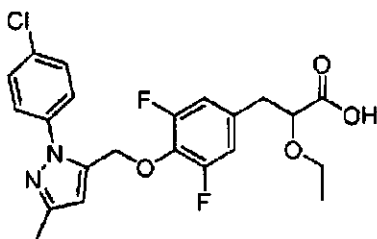
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (162)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.80 - 6.65 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.04 - 2.83 (m, 1H), 2.83 - 2.55 (m, 4H), 1.31 - 1.10 (m, 6H). CL-EM ESI m/z; encontrado 435.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 102

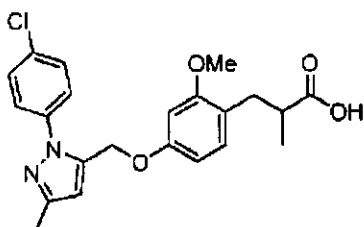
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxipropanoico (163)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.65 - 3.62 (m, 1H), 3.51 - 3.49 (m, 1H), 3.12 - 2.87 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 450.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 103

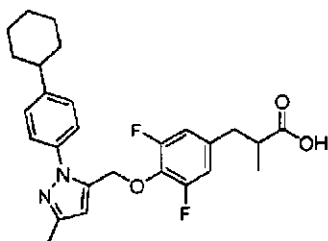
Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (164)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.79 (m, 1H), 2.67 - 2.62 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H).

Ejemplo 104

Ácido 3-(4-((1-(4-Ciclohexilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (165)



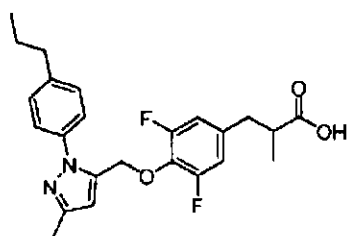
10

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.74 - 2.71 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.45 - 1.27 (m, 5H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 469.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

Ejemplo 105

Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((3-metil-1-(4-propilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (166)



25

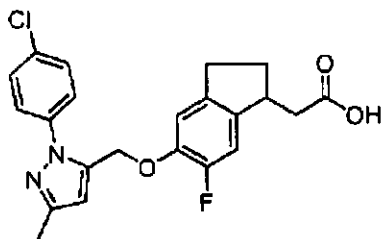
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26 (d,

$J = 8.0$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 2.99 - 2.94 (m, 1H), 2.75 - 2.70 (m, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.70 - 1.64 (m, 2H), 1.20 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 0.95 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

5

Ejemplo 106

Ácido 2-(5-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (167)



10

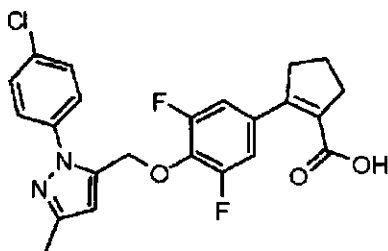
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 2.87 - 2.80 (m, 1H), 2.79 - 2.72 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H).

15

Ejemplo 107

Ácido 2-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopent-1-encarboxílico (168)

20



25

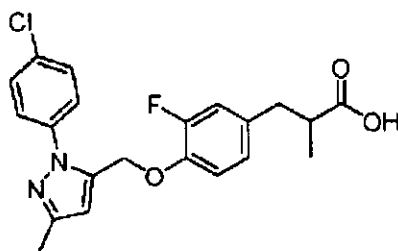
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.63 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 6.71 (d, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.05 - 3.03 (m, 1H), 2.67 - 2.49 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 1.88 - 1.83 (m, 1H), CL-EM ESI m/z ; encontrado 445.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

200

Ejemplo 108

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (169)

5

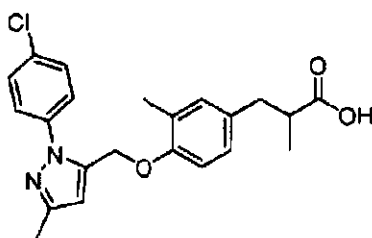


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 10.32 (br, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.59 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), CL-EM ESI m/z; encontrado 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 109

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (170)

15



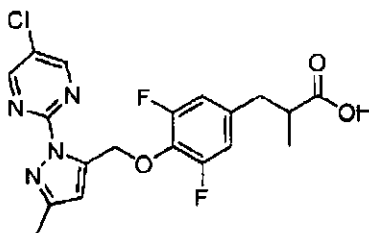
20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.42 (br, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.71 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.73 - 2.67 (m, 1H), 2.60 - 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.55 (d, 3H), CL-EM ESI m/z; encontrado 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 110

Ácido 3-(4-((1-(5-Cloropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (171)

25



291

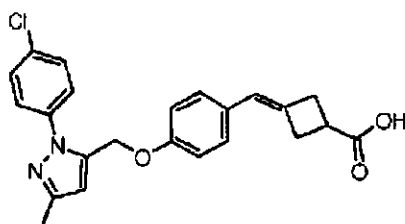
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.63 - 2.58 (m, 1H), 1.19 (d, 3H),

5 CL-EM ESI m/z; encontrado 423.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 111

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)bencilideno)ciclobutancarboxílico (172)

10



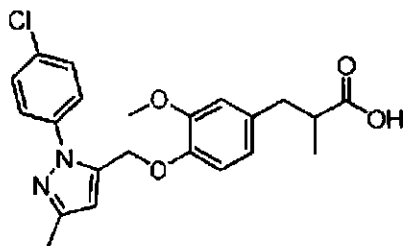
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.51 (d, 2H), 7.40 - 7.36 (m, 3H), 7.13 (d, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.34 - 3.15 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), CL-EM ESI m/z; encontrado 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15

Ejemplo 112

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (173)

20



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.58 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.03 - 2.98 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.60 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.17 (d, 3H), CL-EM ESI m/z;

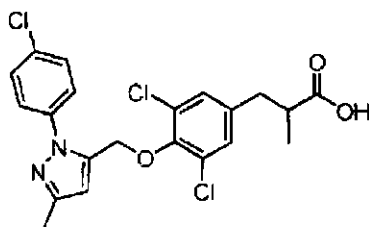
25

encontrado 415 $[M+H]^+$.

Ejemplo 113

Ácido 3-(3,5-Dicloro-4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (174)

5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.70 (d, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.14

10 (s, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.76 -

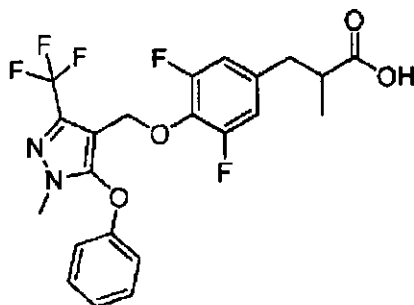
2.71 (m, 1H), 2.64 - 2.59 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (d, 3H),

CL-EM ESI m/z ; encontrado 453.2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 114

Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((1-metil-5-fenoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (175)

15



20

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.34 - 7.30 (m, 2H), 7.15 (m, 1H),

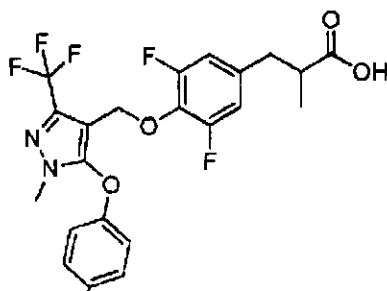
6.95 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96 -

2.90 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.54 (m, 1H), 1.16 (d,

3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 469.3 $[M - H]^-$.

Ejemplo 115

Ácido 3-(4-((5-(4-Clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (176)

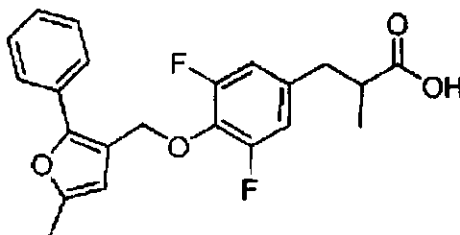


203

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.27 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.64 (d, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.96 - 2.91 (m, 1H), 2.71 - 2.66 (m, 1H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 1.16 (d, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 503.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 116

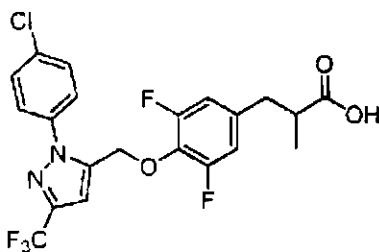
Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((5-metil-2-fenilfuran-3-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (177)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.68 (d, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.00 - 2.95 (m, 1H), 2.74 - 2.70 (m, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.19 (d, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 385.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 117

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (178)

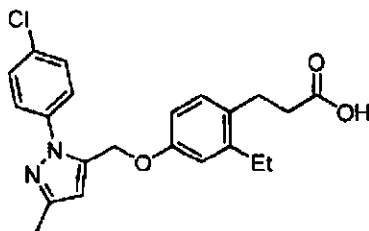


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72 - 7.64 (m, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 2H), 6.82 - 6.68 (m, 3H), 5.04 (s, 2H), 2.98 (dd, $J = 13.6$, 7.1 Hz, 1H), 2.79 - 2.59 (m, 2H), 1.22 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

201

Ejemplo 118

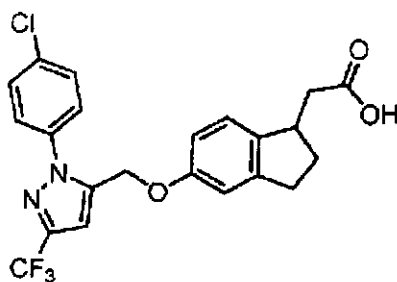
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (179)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.72 (m, 2H), 6.34 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.62 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.21 (t, 3H).

Ejemplo 119

Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (180)

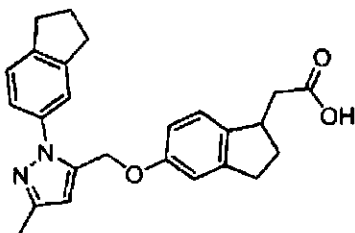


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.72 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.02 - 2.74 (m, 3H), 2.58 - 2.36 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 1H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 451.1 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

205

Ejemplo 120

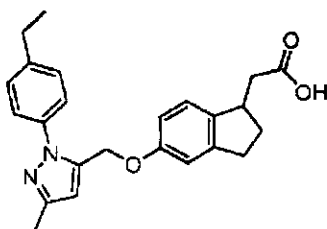
Ácido 2-(5-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (181)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.61 - 3.44 (m, 1H), 2.99 - 2.72 (m, 7H), 2.55 - 2.37 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H). CL-EM ESI m/z; encontrado 402.7 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 121

Ácido 2-(5-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (182)

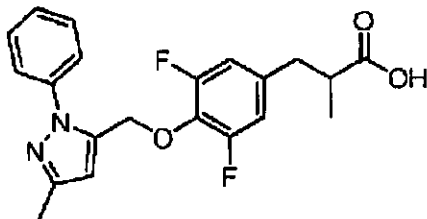


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.60 - 3.49 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.73 - 2.62 (m, 2H), 2.53 - 2.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 390.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

206

Ejemplo 122

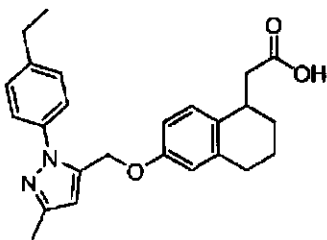
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (183)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.78 - 6.67 (m, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 2.96 (dd, $J = 13.6$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 14.1$ Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.6$ Hz, 7.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 386.5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 123

Ácido 2-(6-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (184)

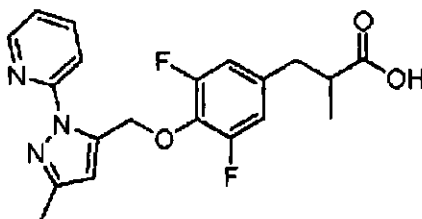


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 3.40 - 3.23 (m, 1H), 2.79 - 2.49 (m, 6H), 2.35 (s, 3H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.88 - 1.66 (m, 4H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

207

Ejemplo 124

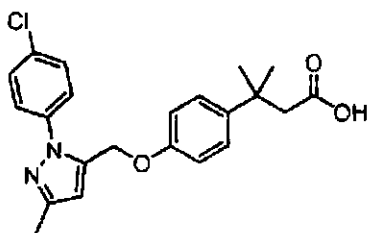
Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (185)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 15.2$ Hz, 7.5 Hz, 2H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 6.76 - 6.65 (m, 2H), 6.35 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.61 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.19 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 387.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 125

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (186)



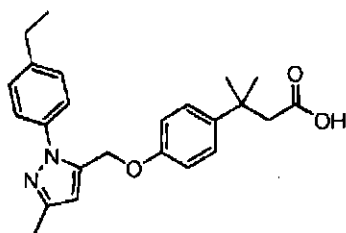
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 398.7 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

208

Ejemplo 126

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (187)

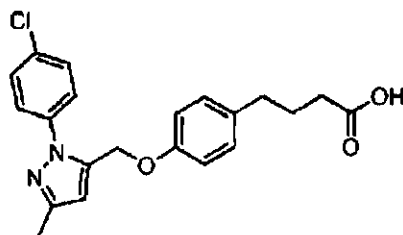
5



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 - 7.17 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.71 - 2.59 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.45 (s, 6H), 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 392.6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo 127

15 **Ácido** 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (188)



20

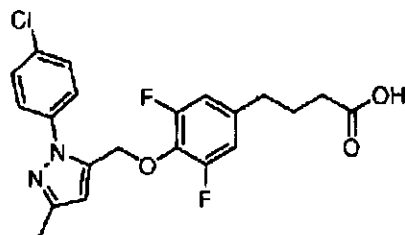
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.62 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 2.42 - 2.31 (m, 5H), 2.01 - 1.86 (m, 2H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 382.8 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

25

209

Ejemplo 128

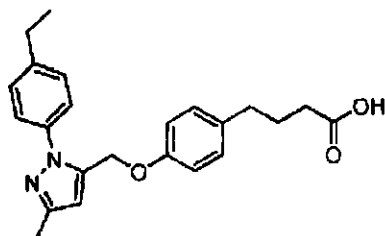
Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (189)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.60 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.37 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 - 1.86 (m, 2H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 419.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 129

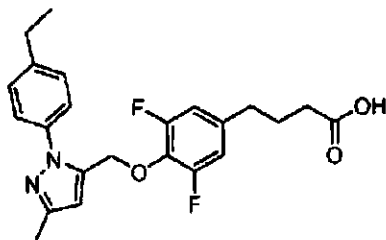
Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (190)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.75 - 2.52 (m, 4H), 2.43 - 2.26 (m, 5H), 2.00 - 1.83 (m, 2H), 1.34 - 1.12 (m, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 377.3 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 130

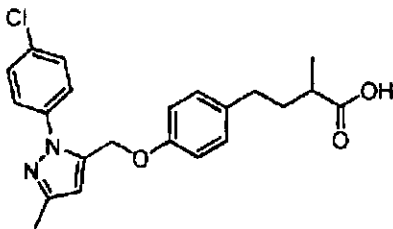
Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (191)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 2.69 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.36 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.8 - 1.84 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 413.3 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 131

Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (192)

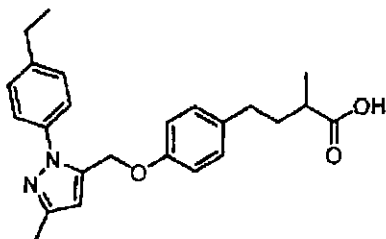


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.61 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.55 - 2.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.78 - 1.60 (m, 1H), 1.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 397.4 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

211

Ejemplo 132

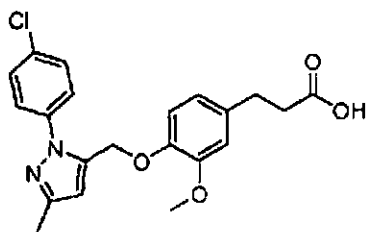
Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (193)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 2.74 - 2.55 (m, 4H), 2.55 - 2.41 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 - 1.91 (m, 1H), 1.77 - 1.62 (m, 1H), 1.32 - 1.16 (m, 6H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 391.2 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 133

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (194)

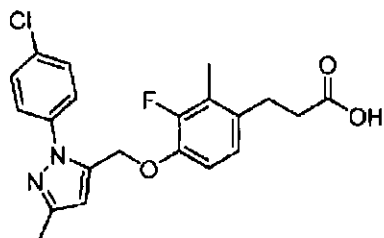


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.83 - 6.64 (m, 3H), 6.31 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.91 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 399.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

212

Ejemplo 134

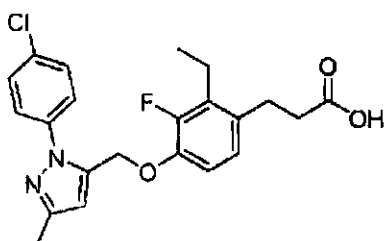
Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (195)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 402.7 $[\text{M} - \text{H}]^+$.

Ejemplo 135

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (196)



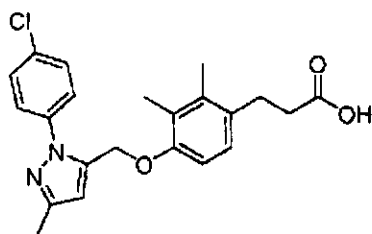
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.74 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 2.93 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.73 - 2.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 1.18 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 416.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

213

Ejemplo 136

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (197)

5

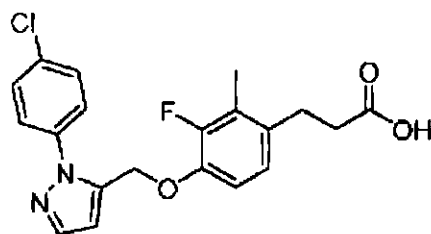


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.904 (s, 2H), 2.94 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

Ejemplo 137

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (198)

15

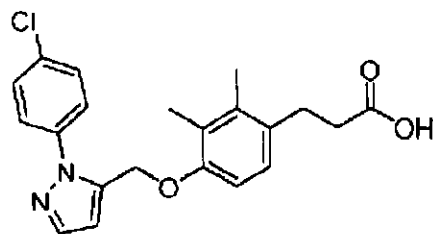


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (s, 1H), 7.59 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.73 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 2.90 (t, $J = 7.5$, 2H), 2.62 (t, $J = 8.3$, 2H), 2.23 (s, 3H).

Ejemplo 138

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (199)

25

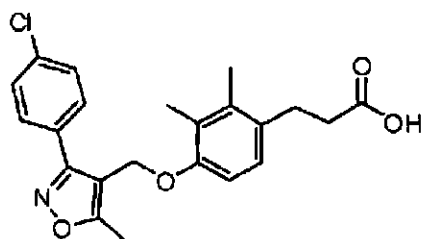


214

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.96 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.66 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 2.94 (t, $J = 7.8$, 2H), 2.60 (t, $J = 7.8$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

Ejemplo 139

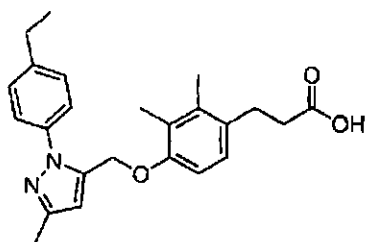
Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (200)



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.69 (d, 2H), 7.40 (d, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.97 - 2.94 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). CL-EM ESI m/z ; encontrado 398.3.0 $[\text{M} - \text{H}]^-$.

Ejemplo 140

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (201)



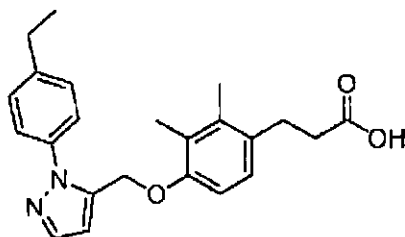
^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.93 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.67 (q, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J =$

2.5

7.8 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.6 Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 392.7 [M + H]⁺.

Ejemplo 141

5 Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (202)

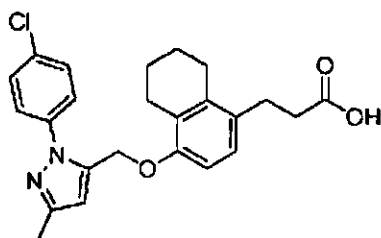


10

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.96 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.69 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.22 (s, 15 3H), 2.12 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H). CL-EM ESI m/z; encontrado 379.2 [M + H]⁺.

Ejemplo 142

20 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (203)

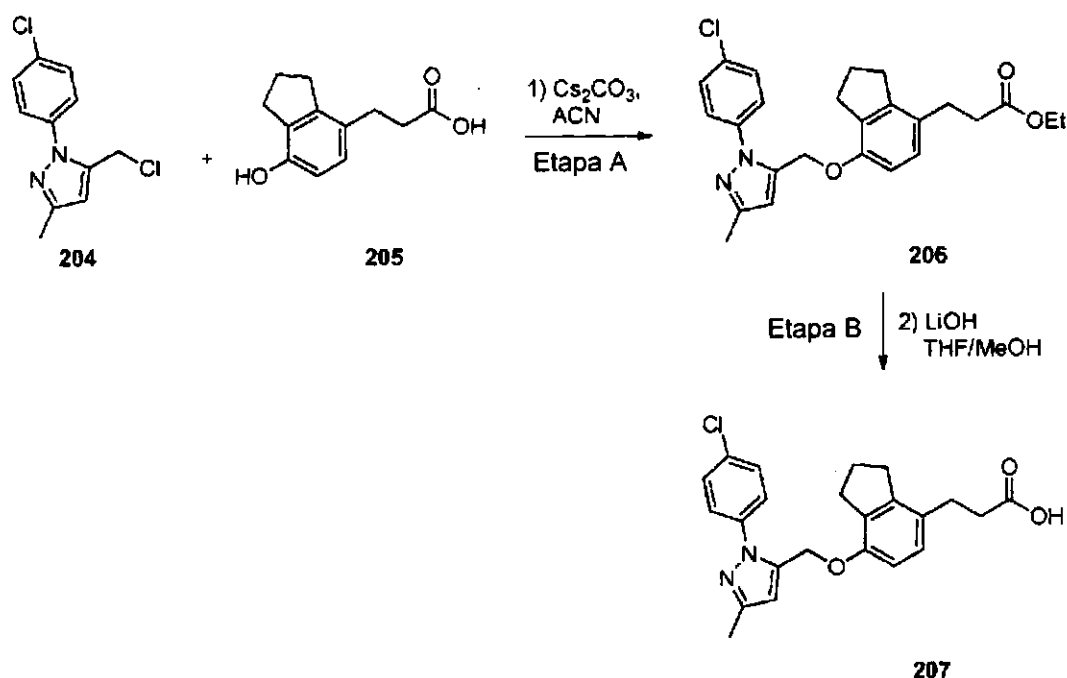


25 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.33 (m, 4H), 6.94 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.89 (s, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.73 - 2.51 (m, 6H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (m, 4H). CL-EM ESI m/z; encontrado 423.5 [M -

216

H]⁻.**Ejemplo 143**

Ácido 3-(7-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (207)



Etapa A: A una solución del intermediario (204) (0.100 g, 0.415 mmol) en acetonitrilo (4 mL) se agrega intermediario (205) (0.085 g, 0.415 mmol) y carbonato de cesio (0.162 g, 0.498). La suspensión resultante se agita a 50°C por 4 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se filtra a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentra in vacuo y el residual se purifica por cromatografía en gel de sílice (EtOAc 0-20% en hexanos) para dar el intermediario (206).

Etapa B: A una solución del intermediario (206) (0.182 g, 0.415 mmol) en THF (1 mL) y metanol (1 mL) se agrega una solución de hidróxido de litio (1.0 M, 1.0 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente por 4 h. La mezcla se acidifica con HCl 1M y

217

el sólido blanco se colecta por filtración para proporcionar el ácido deseado (207).

EJEMPLOS BIOLOGICOS

5 Ejemplo Biológico 1

Línea celular estable GPR 120

La línea celular estable GPR 120 humana se adquirió de Multispan Inc (26219 Eden Landing Road, Hayward, CA94545). Esta línea celular GPR120 se generó en células HEK293 que co-expresan
10 Gq15. En esta línea celular, la etiqueta de epítipo FLAG (DYKDDDDK) se fusionó al término amino de proteína GPR120 humana.

Ensayo

La concentración de Ca^{2+} intracelular se midió como se describe abajo. Las células GPR120 humanas se pusieron en
15 placas de 96 pozos (Poli-D-Lisina Placa recubierta negra/transparente, Greiner Bio-One) en 70,000 células por pozo y cultivaron durante la noche en condiciones de 37°C y CO_2 al 5%. Una solución de reserva de pigmento de ensayo Ca^{2+} se preparó al agregar 10 mL de solución amortiguadora de ensayo
20 (HBSS/20mM HEPES, pH 7.4) a un Kit de Volumen de Ensayo FLIPR Calcio 4 (Molecular Devices). Los 10 mL de solución de pigmento de ensayo Ca^{2+} se prepararon por dilución adicional de 0.5 mL de solución de reserva de pigmento de ensayo Ca^{2+} con 10 mL de solución amortiguadora de ensayo. El medio de las células se
25 removió e inmediatamente 100 μl de la solución de pigmento de ensayo Ca^{2+} se despacharon en cada pozo seguido por la incubación a 37°C y CO_2 5% por 50 minutos para incorporar el pigmento Ca^{2+} en las células. La placa de células luego se

colocó en placa en el Flexstation (Molecular Devices) por 20 minutos a 37°C. Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% y se diluyeron a concentraciones deseadas con solución amortiguadora de ensayo y colocaron en placas en Flexstation
5 simultáneamente con la placa de células por 20 minutos de incubación a 37°C antes de la lectura. La intensidad de fluorescencia se midió inmediatamente después de la adición del compuesto (25 µl/pozo) en el Flexstation en una longitud de onda de excitación de 485 nm y una longitud de onda de emisión
10 de 525 con 515 nm auto corte. El incremento resultante en intensidades de fluorescencia corresponde a incrementos en los niveles intracelulares de Ca^{2+} .

Determinación de actividad de compuestos

Los compuestos se disolvieron en DMSO al 100% a una
15 concentración de 20 mM para proporcionar soluciones de reserva. Para determinar la actividad contra GPR120 humano, los compuestos se agregaron con GPR120 humano estable que expresa células (descrito arriba), en 8 concentraciones deseadas que varían desde 0.00001 hasta 20 µM, en placas de 96
20 pozos y las intensidades de fluorescencia se midieron por 90 segundos con intervalos de 2 segundos. Un valor EC_{50} (concentración del agonista GPR120 donde 50% de la actividad máxima del agonista se observa) se calculó usando los cambios (Max-Min) de la intensidad de fluorescencia.

25 Para determinar el porcentaje de actividad para un compuesto probado, los valores de intensidad de fluorescencia obtenidos en una concentración particular se compararon con el valor de intensidad de fluorescencia máximo obtenido para

219

el compuesto GW9508 de referencia, ácido (4-[[[3-fenoxifenil)metil]amino]benceno propanoico; British Journal of Pharmacology 2006 148, 619-628) que actúa como un agonista completo del receptor GPR120. La actividad de GW9508 máxima
5 se designa como actividad al 100%. Típicamente, la actividad GW9508 alcanza un máximo en la concentración de aproximadamente 6.7 μ M. Las actividades de los compuestos que se probaron de acuerdo a este método se muestran en la Tabla 1 abajo y se expresan como % de actividad en compuesto 5 μ M
10 comparado con la actividad máxima de GW9508 en 6.7 μ M.

En algunas modalidades, los compuestos de la Fórmula (A)-(D) y (I)-(XIV) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos tienen un EC_{50} contra GPR120 humano de menos de 10 μ M. En otros aspectos, los compuestos tienen un EC_{50} de menos de 1 μ M.

Tabla 1

Ejemplo No.	% de Actividad en 5µM	EC ₅₀ 1µM ≤	EC ₅₀ >1µM 10µM entre y ≤	EC ₅₀ > 10µM
1	79	+		
2	77	+		
3	70		+	
5	64		+	
10	60	+		
11	75		+	
12	70		+	
13	73		+	
14	66	+		
15	72	+		
16	60	+		
17	78		+	
18	77	+		
19	69	+		
20	88	+		
21	97	+		
22	75		+	
23	63		+	
24	92	+		
25	92		+	
26	100	+		
28	87	+		
29	85		+	
30	80		+	
31	85	+		
32	85	+		
33	80	+		
34	74		+	
35	86	+		
36	96	+		
37	94	+		
38	100		+	
39	100	+		
40	100	+		
41	50	+		
45	61	+		
46	62	+		
47	71	+		
48	73	+		
49	71	+		
50	85	+		
51	81	+		

221

52	96	+		
53	84	+		
54	48	+		
55	66	+		
56	71	+		
57	85	+		
58	66	+		
59	100	+		
62	88	+		
63	76	+		
64	71	+		
65	86	+		
66	15			+
67	59		+	
68	54		+	
69	87		+	
70	62		+	
71	100	+		
72	100	+		
73	72	+		
76	85	+		
77	95	+		
78	92	+		
79	9			+
80	92	+		
81	106	+		
82	68	+		
83	88	+		
84	106	+		
85	95	+		
86	98	+		
87	106	+		
88	107	+		
89	107	+		
90	99	+		
91	64	+		
92	58	+		
93	108	+		
94	108	+		

95	100	+		
96	97	+		
97	109	+		
98	104	+		
99	73	+		
100	109	+		
101	113	+		
102	61		+	
103	78		+	
104	27			+
105	99	+		
106	88	+		
107	32		+	
108	106	+		
109	114	+		
110	19			+
111	80	+		
112	83		+	
113	92	+		
114	111	+		
115	118	+		
116	115	+		
117	105	+		
118	103	+		
119	92			
120	94	+		
121	94	+		
122	91	+		
123	67			+
124	33			+
125	47		+	
126	48		+	
127	112	+		
128	112	+		
129	99	+		
130	103	+		
131	68		+	
132	85		+	
133	107		+	

Ejemplo Biológico 2

Absorción de Glucosa en adipocitos 3T3-L1

Los fibroblastos 3T3-L1 se colocaron en placas en medio de

223

crecimiento (DMEM complementado con FBS al 10%, Penicilina-Estreptomicina al 1%) y crecieron a confluencia por 7 días, con cambios de medio cada 2 hasta 3 días. La diferenciación en adipocitos se induce al incubar las células en DMEM complementado con FBS al 10%, penicilina-estreptomicina al 1%, 698 nM de Insulina de Bovino, 518 μ M de IBMX y 248 nM de Dexametasona. La actividad de absorción de glucosa se determina al medir la absorción de 2-desoxi-D-[^{3} H] glucosa. Brevemente, los adipocitos 3T3-L1 se lavan dos veces con PBS, una vez con Solución Amortiguadora de Célula de Grasa (FCB: 125mM NaCl, 5mM KCl, 1.8mM CaCl₂, 2.6mM MgSO₄, 25mM Hepes, 2mM piruvato y BSA al 2%, 0.2 μ m filtrado estéril) y se incuban con GPR120 agonistas en FCB a 37°C por 30 minutos. La insulina se prepara en las concentraciones indicadas en FCB, agregadas a las células e incubadas por 20 minutos a 37°C. La absorción de glucosa se inicia por la adición de 2-desoxi-D-[^{3} H]glucosa (0.083 μ Ci/mL y 1.1 mM 2-desoxi-D-glucosa en FCB) e incuba por 10 minutos a 37°C. La absorción de glucosa se termina al remover los contenidos de los pozos y lavar las células tres veces con PBS frío. Las células se lisan con solución de escintilación y 2-desoxi-D-[^{3} H] glucosa retenida por las células se cuenta (MicroBeta TriLux 1450 - Perkin Elmer). La Viabilidad celular se evalúa independientemente con el Kit de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente CellTitre-Glo (Promega) como por las instrucciones del fabricante. La absorción de glucosa se cuantifica al normalizar la absorción de glucosa medida para cada tratamiento de compuesto al valor de viabilidad celular correspondiente. La inducción de pliegue de absorción de glucosa se calcula al normalizar todos los valores contra el

224

valor promedio del valor basal (tomado como 1 pliegue).

Ejemplo Biológico 3

Secreción de Insulina (Perfusión de islotes)

5 Para determinar el efecto de GPR120 agonistas en la
secreción de insulina de islotes, los islotes de ratas Sprague
Dawley se aislaron e incubaron in vitro con agonistas GPR120 en
la presencia de baja y alta glucosa. Las ratas Sprague Dawley
200-250g se obtienen de laboratorios Charles River y mantienen en
10 comida regular (Purina 5001). Antes del procedimiento se
anestesian las ratas con inyección intraperitoneal de
pentobarbital en 200 mg/kg. El conducto biliar se sujeta donde
entra en el duodeno, entonces un catéter se coloca en el conducto
biliar entre el hígado y el páncreas. El páncreas se infunde a
15 través del catéter con una solución de colagenasa P 0.75mg/mL
(Roche) en solución amortiguadora HBSS (Biowhitaker)
complementado con glucosa 0.1% y BSA 0.02%. El páncreas se
extirpa luego de la rata y coloca en 5mL de la solución de
colagenasa P en un baño de agua 37°C por 8 minutos. Después de 8
20 minutos el páncreas digerido se agita vigorosamente a mano por 30
segundos. Lo digerido resultante se lava cuatro veces en la
solución amortiguadora HBSS, luego se aplica a un gradiente de
Ficoll discontinuo. Para hacer el gradiente, lo digerido se re-
suspende en 7.5mL de densidad de solución de Ficoll DL400 (Sigma)
25 1.108, en un tubo 15mL. Tres capas de 2mL de solución de Ficoll
de densidad disminuida (1.096, 1.069, 1.037) se agregan luego al
tubo para crear un gradiente de densidad. El gradiente se
centrifuga en 1500 rpm por 15 minutos después de que los islotes

225

se escogen de las dos capas superiores. Los islotes se lavan cuatro veces en solución amortiguadora HBSS, luego se cultivan en medio RPMI 1640 (Gibco) complementado con suero de bovino fetal al 1%. Al siguiente día, 25 islotes que coinciden en tamaño se colocan en una cámara de perfusión y exponen a Solución Amortiguadora Krebs Ringer (KRB; 119mM NaCl, 4.7mM KCl, 25mM NaHCO₃, 2.5mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 1.2mM KH₂PO₄) en una velocidad de 1 mL/minuto, usando un sistema de cultivo de perfusión Cellex Acu-Sys S. Los islotes se exponen a KRB que contiene glucosa a 2mM por 30 minutos, seguido con solución amortiguadora que contiene 16mM glucosa por 30 minutos, luego regresa a glucosa 2mM por 30 minutos adicionales, en la presencia de 0.1-100uM del agonista GPR120 o vehículo (DMSO). El producto de perfusión se colecta en intervalos de 1 minuto usando un recolector de fracciones, y evaluado por insulina usando un kit ELISA (Kit ELISA de Insulina de Rata Ultrasensible Mercodia, ALPCO). La velocidad de secreción de insulina en respuesta a glucosa se traza contra tiempo, y la AUC de la curva determinada con objeto de cuantificar la respuesta secretora de insulina a glucosa 16mM durante la perfusión de de 30 minutos. La importancia estadística de diferencias en AUC entre islotes tratados y no tratados se determina por prueba t de Student emparejada.

Ejemplo Biológico 4

25 Tolerancia a la Glucosa Oral e Intra-peritoneal

Los ratones C57BL/6J machos de 8-10 semanas de edad (Harlan) se mantienen en dieta de comida regular de Harlan (2018 Teklad Global). Para la prueba de tolerancia a la glucosa oral (OGTT),

en el día del experimento los ratones se mantuvieron en ayuno por 6 horas, luego seleccionaron al azar en grupos (n=10-15) para recibir el agonista GPR120 probado en dosis que varían desde 30 mg/kg hasta 100mg/kg o el vehículo (CMC 1%, TWEEN 80 2%). Para la prueba de tolerancia a la glucosa intra-peritoneal (IPGTT), los ratones se mantuvieron en ayuno durante la noche, luego seleccionaron al azar en grupos (n=10-15) para recibir el agonista GPR120 probado en dosis que varían desde 30 mg/kg hasta 100mg/kg o el vehículo (CMC 1%, TWEEN 80 2%). Los compuestos se suministraron oralmente por medio de sonda en 10mL/kg. Los niveles de glucosa en la sangre se midieron por glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) en tiempo de -30 minutos antes de la administración de compuesto. La glucosa en la sangre se midió nuevamente después de 30 minutos (en el tiempo 0), y luego los ratones se dosificaron oralmente con 3g/kg glucosa a 10mL/kg o se dosificaron intraperitonealmente con glucosa 2g/kg a 10 mL/kg. Las mediciones de glucosa en la sangre se tomaron 20, 40, 60, 90 y 120 minutos después de la administración de glucosa, por glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer).

Los niveles de glucosa se trazaron contra tiempo, y el área incremental bajo la curva (AUC) de la oscilación de glucosa se determinó de tiempo 0 usando Graphpad Prism 5.01. Los valores atípicos se excluyeron usando prueba de valor atípico de gráfica de caja de Tukey, y la importancia estadística de diferencias en AUC del tratamiento del compuesto comparado con n vehículo se determinó por prueba Kruskal-Wallis no paramétrica con prueba posterior de Dunn.

La Tabla 2 abajo muestra la inhibición de porcentaje medio

227

de la oscilación de glucosa para los quince animales probados en cada grupo. Los compuestos se probaron en 100 mg/kg y los niveles de glucosa en la sangre se determinaron en la presencia y ausencia de los compuestos probados. El porcentaje de glucosa o reducción intra-peritoneal se reporta como una reducción por ciento en AUC (área bajo la curva). El compuesto probado se seleccionó como ejemplos de los compuestos ejemplificados. Estos resultados demuestran que los agonistas GPR 120 pueden bajar la glucosa en la sangre en respuesta a una estimulación con glucosa oral.

Tabla 2

Compuesto	Dosis (mg/kg)	% de reducción en IPGTT AUC	% de reducción en OGTT AUC
Ejemplo 36	100	24	
Ejemplo 36	100		45.2
Ejemplo 36	30		15
Ejemplo 43	30		20
Ejemplo 43	100		40
Ejemplo 44	30		33
Ejemplo 44	100		39

Ejemplo Biológico 5

Medición de la hormona incretina y enteroendocrina

El efecto de los agonistas GPR120 en la secreción de insulina, péptido-1 tipo Glucagon (GLP-1), péptido insulino-trópico dependiente de glucosa (GIP, Colescistoquinina (CCK) y Péptido YY (PYY) en ratones C57BL/6J se determinan como sigue.

Los ratones C57BL/6J machos de 8-10 semanas de edad (Harlan) se mantienen en una dieta de comida regular de Harlan (2018

226

Teklad Global). En el día del experimento los ratones se ponen en ayuno por 6 horas luego se seleccionan al azar en los grupos de tratamiento (n=15). Todos los grupos se tratan con el inhibidor DPP-IV sitagliptina en 1 mg/kg para prevenir la degradación de GLP-1 activo. Los compuestos agonistas GPR 120 se dosifican en concentraciones que varían desde 3-100mg/kg en CMC 1%, TWEEN 80 2% ya sea por sonda oral o inyección intraperitoneal (i.p.) a -30 minutos. La sitagliptina se administra en la misma solución de dosificación. La glucosa oral a 3 g/kg se administra a 0 minutos. En 3 minutos después de la administración de glucosa, los animales se anestesian con pentobarbital (40 mg/mL en etanol al 10%) y en 4 minutos se recolecta sangre por punción cardiaca en tubos de microtainer (BD) con potasio EDTA. Para los estudios de incretina independiente de Glucosa el mismo procedimiento se usa pero en la ausencia de administración de glucosa oral. La dosificación de compuestos de agonista GPR120 y recolección de la sangre son como se describieron arriba. Para el ensayo GLP-1, los tubos de recolección también contienen un inhibidor DPP-IV proporcionado en el kit de ensayo GLP-1.

La insulina se mide usando el Kit ELISA de Insulina de ratón Mercodia (ALPCO) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El GLP-1 Bioactivo se mide usando kit de ensayo ELISA de péptido-1 tipo Glucagon (activo) (Linco) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El GIP Total (bioactivo más inactivo) se mide usando kit de ensayo ELISA GIP total rata/ratón (Linco), de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El CCK (Octapéptido de Colescistoquinina No sulfatado, 26-33) se mide usando kit de ensayo ELISA CCK de humano, rata, ratón (Phoenix

Pharmaceuticals), de acuerdo a las instrucciones del fabricante. El PYY se mide usando kit de ensayo ELISA PYY de canino, ratón, porcino, rata (Peninsula Laboratorios), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

5

Ejemplo Biológico 6

Vaciado Gástrico

Para evaluar los efectos de agonistas GPR120 en vaciado gástrico, ratones C57BL/6J machos de 8-10 semanas de edad (Harlan) se ayunan por 16-18 horas, luego se tratan oralmente o por inyección intraperitoneal con ya sea los agonistas GPR120 (1-100 mg/kg) o el vehículo (CMC 1%, TWEEN 80 2%), 30 minutos antes del inicio del estudio de vaciado gástrico. El rojo de fenol (0.05% PR en agua desionizada) se administra ya sea en una solución acuosa o glucosa (0.05% en glucosa al 20%). Inmediatamente después de la administración PR (0 min), los animales de grupo control se sacrifican por la dislocación de la cervical y la cantidad promedio de rojo de fenol recuperada se mide como retención de rojo de fenol al 100%. El resto de los animales de cada grupo se sacrifican en diversos momentos después de la administración de rojo de fenol. Los estómagos se aislaron después de la sujeción en tanto el píloro como los extremos cardiacos. Los estómagos sujetos se transfieren a un tubo cónico de 50 mL que contiene 5 mL de agua desionizada. Las abrazaderas se removieron y cada estómago se corta en piezas finas con tijeras y el contenido de estómago se extrae por centrifugación a 3000 rpm por 10 minutos y el sobrenadante se filtra para remover partículas. 1 mL de NaOH 1N se agrega a cada

230

2 mL de sobrenadante filtrado para el desarrollo de color. La concentración de fenol leído se determina al medir la absorbancia del material extraído en una longitud de onda de 558 nm y luego se convierte a concentración al usar el coeficiente de extinción de rojo de fenol en solución acuosa.

El vaciado gástrico se calcula por la fórmula:

% de Vaciado gástrico = $((A-B)/A) \times 100$, donde A es la cantidad promedio (absorbancia) de rojo de fenol recuperado inmediatamente después de la ingestión (el grupo retenido 100%) y B es la cantidad (absorbancia) de rojo de fenol restante en el estómago en un tiempo determinado después de la ingestión.

Ejemplo Biológico 7

Mejora de los parámetros de diabetes en modelos animales de diabetes

Las ratas ZDF hembras (laboratorios Charles River) se obtienen de 6 semanas de edad y aclimatan por 1 semana antes de que se coloquen en una dieta alta en grasa (RD 13004, Research Diets). Los compuestos GPR 120 se administran a las ratas por cebadura diaria en concentraciones que varían desde 0.3-300 mg/kg en CMC 1%, TWEEN 80 2%. El peso corporal e ingesta de alimento se monitorean diariamente. Después de 14 días de dosificación, las muestras de sangre se toman de animales en ayunas durante la noche para medir glucosa e insulina. La glucosa se mide usando un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer) y la insulina se mide usando kit ELISA de insulina de rata (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se comparan a aquellos de animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

Los ratones machos alimentados con dieta alta en grasa (Jackson), que se han colocado en una Dieta alta en grasa D12492 (Research diets, 60% kcal de grasa) en la edad de 4 semanas se obtienen en 10 semanas de edad y aclimatan por 1 semana. Los
5 compuestos GPR 120 se administran por sonda diaria en concentraciones que varían desde 0.3-300 mg/kg en CMC 1%, TWEEN 80 2%. El peso corporal e ingesta de alimento se monitorean diariamente. Después de 14 días de dosificación, las muestras de sangre se toman de animales en ayunas durante la noche para medir
10 la glucosa e insulina. La glucosa se mide usando un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer), la insulina se mide usando kit ELISA de insulina de ratón (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se comparan a aquellos de animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

15 Los ratones ob/ob (Jackson) se obtienen en 6 semanas de edad y aclimatan por 1-2 semanas. Los compuestos GPR 120 se administran por sonda diaria en concentraciones que varían desde 0.3-300 mg/kg en CMC 1%, TWEEN 80 2%. El peso corporal e ingesta alimenticia se monitorean diariamente. Después de 14 días de
20 dosificación, las muestras de sangre se toman de animales en ayunas durante la noche para medir la glucosa e insulina. La glucosa se mide usando un glucómetro (Ascensia Elite XL, Bayer), la insulina se mide usando kit ELISA de insulina de ratón (ALPCO). Los niveles de insulina y glucosa se comparan con
25 aquellos de animales tratados con vehículo para determinar la eficacia.

Todas las patentes, solicitudes de patente, publicaciones y presentaciones referidas en la presente se incorporan como

232

referencia en su totalidad. Cualquier conflicto entre cualquier referencia citada en la presente y la enseñanza de esta especificación es para resolverse en favor de este último. De manera similar, cualquier conflicto entre una definición del arte
5 reconocido de una palabra o frase y una definición de la palabra o frase como se proporciona en esta especificación es para resolverse en favor de este último.

NOVEDAD DE LA INVENCION

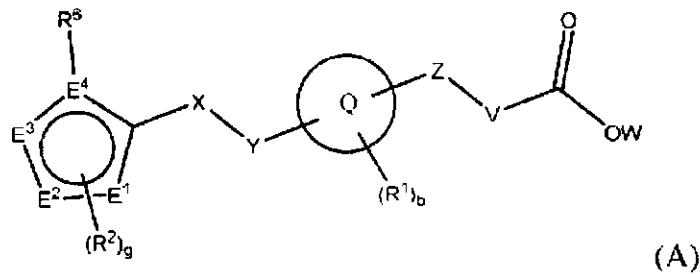
Habiendo descrito la presente invención, se considera como novedad, y por lo tanto se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes:

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula (A)

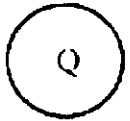
10



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

15



20

representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, o un grupo bicíclico de 8-10 miembros en donde un anillo arilo o uno heteroarilo de 5-6 miembros se fusiona a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

E^1 , E^2 y E^3 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, N y S;

E^4 se selecciona del grupo que consiste de C y N;

25

X se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-C(O)-$ y $-C(O)CH_2-$;

Y se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$, $-NH-$ y $-O-$;

Z se selecciona del grupo que consiste de un $-(CR^4R^5)_n-$, $-S-$,

234

$-C(O)-$ y $-CR^4=CR^5-$;

V se selecciona del grupo que consiste de un enlace, $-(CR^4R^5)_n-$, $-CR^4=CR^5-$, y $-O-CR^4R^5-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} y
5 alquilo C_{1-6} sustituido;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que
consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido,
cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-6} ,
alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6}
10 sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$,
 $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que
consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido,
cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-6} ,
15 alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6}
sustituido, arilo, $-arilo$ sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$,
 $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del
grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido,
20 cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que
consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi
 C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que
25 consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido y alcoxi
 C_{1-6} ;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} ,
alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} sustituido,

arilo, arilo sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

opcionalmente R^4 y R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-7} o un grupo cicloalquilo C_{3-7} espiro;

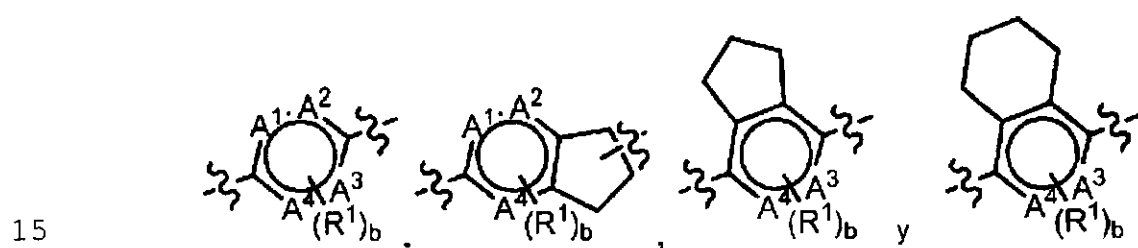
el subíndice b es 0, 1, 2, 3 o 4;

5 el subíndice g es 0, 1 o 2; y

el subíndice n es independientemente 1, 2 o 3.

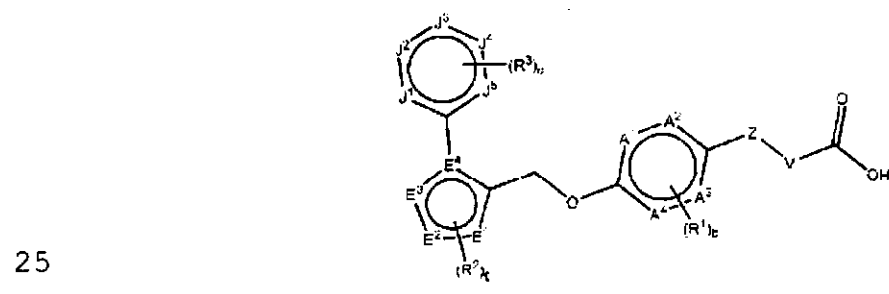
2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque: X es $-CH_2-$; Y es $-O-$; Z es $-(CR^4R^5)_n$; y V es un enlace.

10 3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado porque Q se selecciona del grupo que consiste de



en donde A^1 , A^2 , A^3 y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 ó 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N y R^1 y subíndice b son como se definen previamente.

20 4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 de la Fórmula (B)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 están seleccionados independientemente del

grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N;

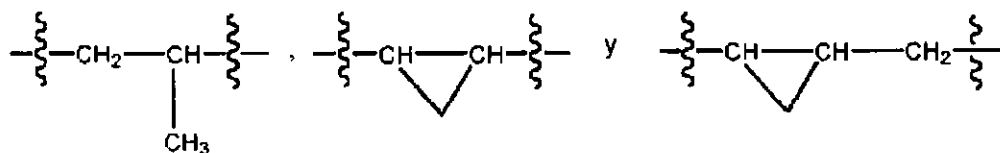
J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 es N;

cada R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, ciano, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

el subíndice c es 0, 1, 2 o 3; y

E^1 , E^2 , E^3 , E^4 , R^1 , R^2 , Z, V, R^a , R^b , el subíndice b y el subíndice g son como se definen previamente.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, caracterizado porque Z y V tomados en conjunto se seleccionan del grupo que consiste de



6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado porque E^1 y E^2 ambos son C; y E^3 y E^4 ambos son N.

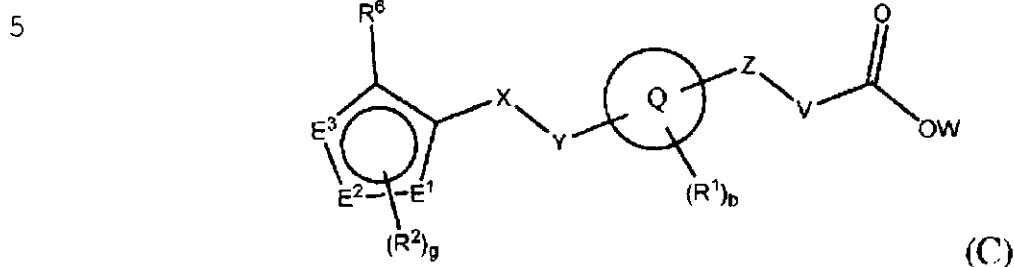
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque A^1 , A^2 , A^3 y A^4 todos son C, y J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 todos son C.

8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado porque el subíndice g es 0 o 1; el subíndice c es 0 o 1; y el subíndice b es 0, 1 o 2.

237

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R^1 es halo, alquilo C_{1-3} o CF_3 ; g es 0 o g es 1 y R^2 es CH_3 ; y R^3 es alquilo C_{1-4} o halo.

10. Un compuesto de la Fórmula (C)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
10 caracterizado porque:



representa un grupo arilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo cicloalquilo monocíclico o bicíclico de 5-10 miembros, un grupo heterocicloalquilo monocíclico o bicíclico de 15 5-10 miembros, o un grupo bicíclico de 8-10 miembros en donde un anillo arilo o uno heteroarilo de 5-6 miembros se fusiona a un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5-6 miembros;

20 E^1 , E^2 y E^3 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C, N y O;

X se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-C(O)CH_2-$;

Y se selecciona del grupo que consiste de $-CH_2-$ y $-O-$;

Z se selecciona del grupo que consiste de $-(CR^4R^5)_n-$, $-S-$, $-C(O)-$, y $-CR^4=CR^5-$;

25 V se selecciona del grupo que consiste de un enlace, $-(CR^4R^5)_n-$, $-CR^4=CR^5-$, y $-O-CR^4R^5-$;

W se selecciona del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} y alquilo C_{1-6} sustituido;

R^1 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-6} , alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$,
 5 $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

R^2 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alqueno C_{2-6} ,
 10 alqueno C_{2-6} sustituido, alquino C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido, arilo, $-arilo$ sustituido, CN, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

cada uno de R^a y R^b está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido,
 15 cicloalquilo C_{3-7} , alqueno C_{2-6} y alquino C_{2-6} ;

R^4 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, alcoxi C_{1-6} y alcoxi C_{1-6} sustituido;

R^5 está seleccionado independientemente del grupo que
 20 consiste de H, halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido y alcoxi C_{1-6} ;

opcionalmente R^4 y R^5 se ciclizan para formar un anillo saturado C_{3-7} o un grupo cicloalquilo C_{3-7} espiro;

R^6 se selecciona del grupo que consiste de arilo, arilo
 25 sustituido, heteroarilo y heteroarilo sustituido;

el subíndice b es 0, 1, 2, 3 o 4;

el subíndice g es 0, 1, 2 o 3 y;

el subíndice n es independientemente 0, 1 o 2;

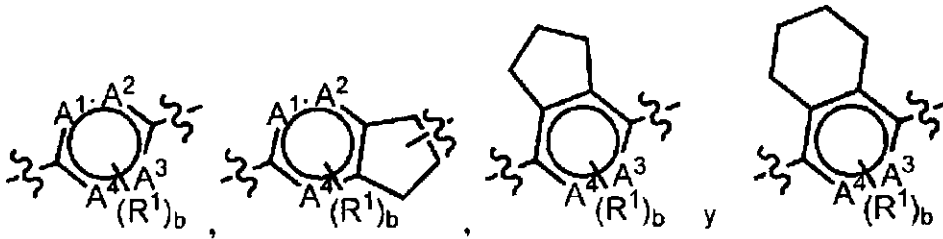
239

con la condición de que el compuesto no es 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoato de metilo, ácido 3-(4-((3-(2-cloro-6-metilfenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, ácido 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-isopropilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico, 3-(4-((4-(3-clorofenil)-2-(trifluorometil)furan-3-il)metoxi)-2-metilfenil)propanoato de etilo y ácido 3-(3-fluoro-5-metil-4-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico.

10 11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque: X es $-\text{CH}_2-$; Y es $-\text{O}-$; Z es $-(\text{CR}^4\text{R}^5)_n$; y V es un enlace.

12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque Q se selecciona del grupo que consiste de

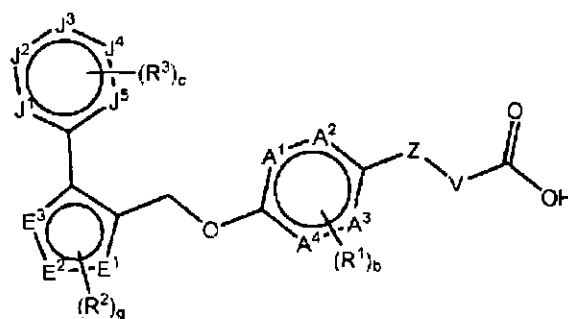
15



20 en donde A^1 , A^2 , A^3 y A^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N y R^1 y el subíndice b son como se definen previamente.

13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10 de la Fórmula (D)

25



(D)

240

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, caracterizado porque:

A^1 , A^2 , A^3 y A^4 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de C y N, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de A^1 , A^2 , A^3 y A^4 es N;

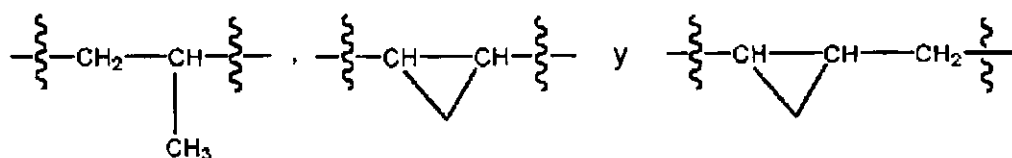
J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 están seleccionados independientemente del grupo que consiste de N y C, con la condición de que sólo 0, 1 o 2 de J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 es N;

10 cada R^3 está seleccionado independientemente del grupo que consiste de halo, alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sustituido, cicloalquilo C_{3-7} , cicloalquilo C_{3-7} sustituido, alquénilo C_{2-6} , alquénilo C_{2-6} sustituido, alquínilo C_{2-6} , alquínilo C_{2-6} sustituido, ciano, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$ y $-S(O)_2R^a$;

el subíndice c es 0, 1, 2 o 3; y

E^1 , E^2 , E^3 , R^1 , R^2 , Z, V, R^a , R^b , el subíndice b y el subíndice g son como se definen previamente.

14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 13, 20 caracterizado porque Z y V tomados en conjunto se seleccionan del grupo que consiste de



25 15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque E^1 es C y uno de E^2 y E^3 es N y el otro de E^2 y E^3 es O, o N.

16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15,

241

caracterizado porque A^1 , A^2 , A^3 y A^4 todos son C, y J^1 , J^2 , J^3 , J^4 y J^5 todos son C.

17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, caracterizado porque el subíndice g es 0 o 1; el subíndice c es 0
5 o 1 y el subíndice b es 0, 1 o 2.

18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado porque R^1 es halo, alquilo C_{1-3} o CF_3 ; g es 0 o g es 1 y R^2 es CH_3 ; y R^3 es alquilo C_{1-4} o halo.

19. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del
10 mismo de conformidad con la reivindicación 1 o 10 caracterizado porque se selecciona de

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-isopropil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (55);

3-(3,5-difluoro-4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoato de etilo (57);
15

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-imidazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (59);

Ácido 2-(2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluoro-fenil)ciclopropil)acético (62);

20 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-1,2,3-triazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (65);

Ácido 2-(2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropil)-acético (67);

25 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (68);

Ácido 2-(2-(3,5-difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-ciclopropil)acético (69);

Ácido 2-(3,5-Difluoro-4-((1-isobutil-3-metil-1H-pirazol-5-

242

il)metoxi)fenil)-ciclopropancarboxílico (70);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-feniloxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (71);

Ácido 3-(4-((1-bencil-1H-imidazol-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (72);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-2-fenilfuran-3-il)metoxi)fenil)propanoico (73);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-metil-5-fenil-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (74);

10 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (75);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-5-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (76);

15 Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropancarboxílico (77);

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)ciclopropancarboxílico (78);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (79);

20 Ácido 3-(4-((3',5-dimetil-3,5'-biisoxazol-4'-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (80);

Ácido 3-(4-((3-(1H-pirrol-1-il)tiofen-2-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (81);

25 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-(4-metoxifenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (82);

Ácido 3-(4-((3-(2,6-diclorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (83);

Ácido 3-(4-((3,5-dimetilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-

243

difluorofenil)propanoico (84);

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (85);

5 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-isopropil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (86);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-(2-(5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)-2-oxoetoxi)fenil)propanoico (87);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (88);

10 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-feniltiazol-4-il)metoxi)fenil)propanoico (89);

Ácido 2-(4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)feniltio)acético (90);

15 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (91);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((4-(4-fluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (92);

Ácido 3-(4-((4-(3-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (93);

20 Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropan carboxílico (94);

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)benciloxi)acético (95);

25 Ácido 2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorobenciloxi)acético (96);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (97);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-

244

il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (98);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-dimetilpropanoico (99);

5 Ácido 2-(6-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (100);

Ácido 2-(6-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acético (101);

Ácido 3-(4-((1-tert-butil-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (102);

10 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((2-metil-4-feniltiazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (103);

Ácido (R)-3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (104);

15 Ácido (S)-3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (105);

Ácido 4-(4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (106);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (107);

20 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-fluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (108);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (109);

25 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-metoxifenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (110);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (111);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-fluorofenil)-4-metil-1H-

245

pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (112);

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-difluoropropanoico (113);

Ácido 3-(4-((1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (114);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-fluoropropanoico (115);

Ácido 2-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorobenzil)ciclopropancarboxílico (116);

10 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (117);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2,2-difluoropropanoico (118);

Ácido 2-(5-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (119);

Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (120);

Ácido 2-(5-((5-metil-3-fenilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanoico (121);

20 Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)propanoico (122);

Ácido 3-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (123);

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((4-fenil-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropan carboxílico (124);

Ácido 2-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)ciclopropan carboxílico (125);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-3-(trifluorometil)-1H-

pirazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (126);

Ácido 4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-4-oxobutanoico (128);

5 Ácido (E)-4-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbut-2-enoico (130);

Ácido (E)-5-(4-((4-(4-clorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilpent-2-enoico (131);

Ácido 5-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metil pentanoico (132);

10 Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (133);

Ácido 3-(4-((4-(3,4-difluorofenil)-1,2,3-tiadiazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (134);

15 Ácido 3-(4-((1-(3,4-diclorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)propanoico (135);

Ácido 3-(4-((4-isopropoxi-2-metiltiazol-5-il)metoxi)fenil)propanoico (136);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(4-isopropilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (137);

20 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (138);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-(trifluorometil)fenil)-2-metilpropanoico (139);

25 Ácido 3-(4-((1-(4-carbamoilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (140);

Ácido 3-(4-((1-(4-cianofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (141);

247

Ácido 3-(4-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (142);

Ácido 3-(4-((1-(4-butilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (143);

5 Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (144);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-p-tolil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (145);

10 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-(3-isopropilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (146);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (147);

Ácido 3-(4-((1-(3,4-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (148);

15 Ácido 3-(4-((1-(3-cloro-4-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (149);

Ácido 3-(4-((1-(3-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (150);

20 Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (151);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (152);

Ácido 3-(4-((1-(3,5-dimetilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (153);

25 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (154);

Ácido 3-(4-((1-(4-cloro-3-metilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (155);

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (156);

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (157);

5 Ácido 3-(4-((1-(4-bromofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (158);

Ácido (R)-3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (159);

10 Ácido (S)-3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (160);

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (161);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-etil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (162);

15 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-etoxipropanoico (163);

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico (164);

20 Ácido 3-(4-((1-(4-Ciclohexilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (165);

Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((3-metil-1-(4-propilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (166);

Ácido 2-(5-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-6-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (167);

25 Ácido 2-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)ciclopent-1-encarboxílico (168);

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluorofenil)-2-metilpropanoico (169);

249

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metilfenil)-2-metilpropanoico (170);

Ácido 3-(4-((1-(5-Cloropirimidin-2-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (171);

5 Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)benciliden)ciclobutancarboxílico (172);

Ácido 3-(4-((1-(4-Clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (173);

10 Ácido 3-(3,5-Dicloro-4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (174);

Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((1-metil-5-fenoxi-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (175);

15 Ácido 3-(4-((5-(4-Clorofenoxi)-1-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-4-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (176);

Ácido 3-(3,5-Difluoro-4-((5-metil-2-fenilfuran-3-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (177);

20 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)-2-metilpropanoico (178);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-etilfenil)propanoico (179);

Ácido 2-(5-((1-(4-clorofenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (180);

25 Ácido 2-(5-((1-(2,3-dihidro-1H-inden-5-il)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (181);

Ácido 2-(5-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)acético (182);

Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-fenil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (183);

Ácido 2-(6-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)acético (184);

5 Ácido 3-(3,5-difluoro-4-((3-metil-1-(piridin-2-il)-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilpropanoico (185);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (186);

10 Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-3-metilbutanoico (187);

Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (188);

Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (189);

15 Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)butanoico (190);

Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3,5-difluorofenil)butanoico (191);

20 Ácido 4-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (192);

Ácido 4-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)-2-metilbutanoico (193);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-metoxifenil)propanoico (194);

25 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (195);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2-etil-3-fluorofenil)propanoico (196);

251

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (197);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-3-fluoro-2-metilfenil)propanoico (198);

5 Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (199);

Ácido 3-(4-((3-(4-clorofenil)-5-metilisoxazol-4-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (200);

10 Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (201);

Ácido 3-(4-((1-(4-etilfenil)-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dimetilfenil)propanoico (202);

Ácido 3-(4-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1-il)propanoico (203); y

15 Ácido 3-(7-((1-(4-clorofenil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)propanoico (207).

20. Una composición caracterizada porque comprende un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 y un portador farmacéuticamente aceptable.

20 21. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 en la preparación de un medicamento para tratar en un mamífero una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste de diabetes tipo I, diabetes tipo II y síndrome metabólico.

25 22. El uso de conformidad con la reivindicación 21, en donde la enfermedad es diabetes tipo II.

23. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 en la preparación de un

252

medicamento para estimular la producción de insulina en un mamífero.

24. El uso de conformidad con la reivindicación 23, en donde el mamífero es un humano.

5 25. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 en la preparación de un medicamento para disminuir la glucosa en la sangre en un mamífero.

10 26. El uso de conformidad con la reivindicación 25, en donde el mamífero es un humano.

27. El uso de un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 en la preparación de un medicamento para modular la actividad GPR120 en una célula.

15 28. Un compuesto de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1 hasta 19 para uso en uno o más del tratamiento de diabetes tipo I, tratamiento de diabetes tipo II, tratamiento de síndrome metabólico, estimular la producción de insulina, o disminuir la glucosa en la sangre.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
29 April 2010 (29.04.2010)



(10) International Publication Number
WO 2010/048207 A2

(51) International Patent Classification:

C07D 231/12 (2006.01) C07D 285/06 (2006.01)
C07D 233/64 (2006.01) C07D 307/42 (2006.01)
C07D 249/06 (2006.01) C07D 333/16 (2006.01)
C07D 261/08 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 263/32 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
C07D 277/24 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2009/061356

(22) International Filing Date:

20 October 2009 (20.10.2009)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/107,314 21 October 2008 (21.10.2008) US

(71) Applicant (for all designated States except US):

METABOLEX, INC. [US/US]; 3876 Bay Center Place,
Hayward, California 94545 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MA, Jingyuan [CN/
US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place, Hay-
ward, California 94545 (US). NOVACK, Aaron
[US/US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place,
Hayward, California 94545 (US). NASHASHIBI, Imad
[JO/US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place,
Hayward, California 94545 (US). PHAM, Phuongly
[US/US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place,
Hayward, California 94545 (US). RABBAT, Christo-
pher J. [US/US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center
Place, Hayward, California 94545 (US). SONG, Jiangao
[US/US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place,
Hayward, California 94545 (US). SHI, Dong Fang [US/
US]; c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place, Hay-

ward, California 94545 (US). ZHAO, Zuchun [US/US];
c/o Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place, Hayward,
California 94545 (US). CHOI, Yun-Jung [US/US]; c/o
Metabolex, Inc., 3876 Bay Center Place, Hayward, Cali-
fornia 94545 (US). CHEN, Xin [US/US]; c/o Metabolex,
Inc., 3876 Bay Center Place, Hayward, California 94545
(US).

(74) Agents: ENG, Hugo M. et al.; Swiss Tanner, P.C., P.O.
Box 1749, Los Altos, California 94022 (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, CL, 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, PE, 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, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: ARYL GPR120 RECEPTOR AGONISTS AND USES THEREOF

(57) Abstract: Aryl GPR120 agonists are provided. These compounds are useful for the treatment of metabolic diseases, includ-
ing Type II diabetes and diseases associated with poor glycemic control.

WO 2010/048207 A2

254

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

☐

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 INVENCION 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 ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
METABOLEX, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	11 058452
	Solicitud Internacional	PCT/US2009/61356
	Fecha inicio fase nacional	21/05/2011
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

008905

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. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. 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.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

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

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 11 058452


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 03 JUN 2011
adpa11