ÁCIDOS PIRIDIL-CICLOALQUIL-CARBOXÍLICOS SUSTITUIDOS, COMPOSICIONES QUE LOS CONTIENEN Y USOS DE LOS MISMOS

La presente invención se relaciona con ácidos piridil-cicloalquil-carboxílicos sustituidos de fórmula general (I) como se describe y define en la presente, con composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos y con el uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, en particular en mamíferos, tales como a título enunciativo no taxativo enfermedades asociadas con dolores, o para el tratamiento o profilaxis de síndromes de dolor (agudo o crónico), dolor inducido por inflamación, dolor pélvico, dolor asociado con cáncer, dolor asociado con endometriosis así como también endometriosis como tal, cáncer como tal, y enfermedades proliferativas como tal, como endometriosis.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La presente invención se relaciona con compuestos químicos que inhiben a la PTGES (también conocida como prostaglandina E sintasa 1). La prostaglandina E sintasa 1 es una enzima que en humanos está codificada por el gen PTGES (Polyak K, Xia Y, Zweier JL, Kinzler KW, Vogelstein B: Nature 389 (6648): 300-5; Jakobsson PJ, Morgenstern R, Mancini J, Ford-Hutchinson A, Persson B: Protein Sci 8 (3): 689-92). La PTGES también se conoce como mPGES-1

(prostaglandina E sintasa 1 microsomal) o PIG12, PP102, PP1294, MGST-IV, MGST1L1, TP53I12, MGST1-L1.

La PTGES es un miembro de la familia de Proteínas Asociadas a Membrana en el Metabolismo de los Eicosanoides y la Glutatión (MAPEG) de glutatión transferasas, que también incluye a las sintasas FLAP y LTC4 sintasas (Murakami M, Nakatani Y, Tanioka T, Kudo I, Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2002, 68-69: 383-99.; Park JY, Pillinger MH, Abramson SB, Clin. Immunol. 2006, 119 (3): 229-40).

La PTGES es una enzima inducible que aumenta fuertemente su expresión en respuesta a estímulos proinflamatorios que conducen a una producción fuerte y selectiva de PGE2 en condiciones inflamatorias que incluyen a artritis, osteoartritis y endometriosis (Sampey AV y col., Arthritis Res Ther. 2005;7(3):114-7; Fahmi H., Curr Opin Rheumatol. 2004 16(5):623-7; Rakhila H. y col., Fertil Steril. 2013, 100(6):1650-9).

La PGE2 producida por la PTGES se considera como un mediador proinflamatorio fuerte y críticamente importante de la inflamación, dolor, angiogénesis, fiebre, metabolismo óseo, cáncer y aterosclerosis. La PTGES es una enzima inducible para la producción selectiva de PGE2 proinflamatoria a partir de PGH2. La PTGES representa, por lo tanto, un blanco atractivo para conseguir una inhibición más específica de la producción de PGE2 a la vez que se

preserva la producción de otras prostaglandinas (Iyer JP y col., Expert Opin Ther Targets. 2009 Jul;13(7):849-65).

La producción de PGE peritoneal inducida por LPS (lipopolisacárido) en macrófagos murinos se reduce marcadamente en modelos de *knock-out* murino de PTGES (Trebino y col., PNAS 2003, 100:9044-49). Se ha demostrado que la eliminación genética o la inhibición farmacológica de la PTGES reduce la inflamación y el comportamiento de dolor en modelos de animales experimentales de dolor (Trebino y col., PNAS 2003, 100:9044-49; Kamei y col., Journal of Biological Chemistry 2004, 279:33684-95; Kojima y col., Journal of Immunology 2008,180:8361-6; Xu y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2008, 326:754-63).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y los inhibidores de ciclooxigenasa (COX2) reducen el dolor y la inflamación mediante la inhibición de una o más isoformas de las enzimas COX lo que conduce a una menor formación de PGE2 y otras prostaglandinas. La COX1 es una enzima de expresión constitutiva en muchas células mientras que la COX2 se induce por mediadores proinflamatorios como por ejemplo citoquinas en respuesta a inflamación o daño tisular. Las enzimas COX metabolizan ácido araquidónico al intermediario inestable prostaglandina H2 (PGH2). La PGH2 se transforma además a otras prostaglandinas fisiológicas

activas incluyendo a PGI2, PGD2, tromboxano A2, PGF2α y PGE2. En particular, la PGE2 tiene un rol en las respuestas de dolor, inflamación y fiebre (Samuelsson y col., Pharmacol Rev. 2007, 59(3):207-24; Iyer y col., Expert Opin Ther Targets 2009, 13(7):849-65).

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria (Lousse JC, Van Langendonckt A, Defrere S, Ramos RG, Colette S, Donnez J. Front Biosci 2012, 4:23-40) y enzimas PGE2 claves incluyendo a COX2 y PTGES aumentan su expresión en lesiones endométricas humanas en comparación con el endometrio normal (Rakhila H. y col., Fertil Steril. 2013, 100(6):1650-9). Se espera que los niveles incrementados de PGE2 contribuyan a los síntomas de dolor inflamatorio en los pacientes con endometriosis.

Varias líneas de evidencia también apoyan el rol de la PGE2 producida por la PTGES en oncología y enfermedades cancerosas (Samuelsson y col., Pharmacological Reviews 2007, 59:207-224). Se han detectado altos niveles de PGE2 en diversos tumores, incluyendo cancer colorrectal (Wang and DuBois, 2010 Oncogene 29: 781-788). La PGE2 está implicada en la progresión tumoral mediante la inducción de proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis en diversos tumores sólidos (Wang and DuBois, Nat Rev Cancer 2010, 10: 181-193). Hay fuerte evidencia provista por estudios de que la PGE2 tiene un rol clave en la promoción

tumoral. La eliminación genética de la PTGES en ratones suprime la tumorigénesis intestinal (Nakanishi y col., Cancer Research 2008, 68(9), 3251-9) y suprime el crecimiento tumoral (Howe y col., Prostaglandins Other Lipid Mediators 2013, 106:99-105). La PTGES se sobreexpresa en diversas enfermedades cancerosas en el hombre tales como en cáncer colorrectal (Yoshimatsu K y col., Clin Cancer Res. 2001, 7(12):3971-6; Yoshimatsu K y col., Clin Cancer Res. 2001, 7(9):2669-74), lo que indica un rol en enfermedades cancerosas (Misra S, Sharma K, Curr Drug Targets. 2014, 15(3):347-59).

Diversas líneas de evidencia también indican que la PGE2 está implicada en la caquexia por cáncer. Se ha demostrado que la IL-1beta induce anorexia mediante un mecanismo dependiente de la PTGES (Pecchi E y col., Physiol Genomics. 2006, 16;25(3):485-92; Elander y col., American Journal of Physiology 2007, 292, 258-267). Los NSAID fueron parcialmente eficaces para revertir la anorexia inducida por quimioterapéuticos en ratas (Yamamoto y col., Br J Pharmacol. 2014, 171(11): 2888-2899) y se ha demostrado una tendencia de beneficio por el tratamiento con NSAID en pacientes con caquexia por cáncer (Solheim y col., Acta Oncol. 2013 52(1):6-17). Los ratones noqueados para PTGES exhiben resistencia a la anorexia inducida por tumor y mantienen sus masas corporales (Pecchi E y col., J

Neuroimmunol. 2008, 199, 104-114).

El síndrome de hiperprostaglandina E o el síndrome antenatal de Bartter y Bartter clásico pertenecen al grupo heterogéneo de tubulopatías con pérdida de sal hipocalémicas. La expresión de la PTGES se incrementa en los pacientes con síndrome de Bartter y síndrome de hiperprostaglandina E con un incremento selectivo del nivel renal de PGE2 (Kömhoff y col., Pediatric Research 2004, 55, 261-266). La estrategia terapéutica actual incluye suplementación de sal y agua, e inhibición de la Prostaglandina E2-sintasa (Seyberth y col., Pediatr Nephrol. 2011, 26(10):1789-1802).

La reducción de la formación de la PGE2 mediante la inhibición de la cicloxigenasa-2 (COX2) ha demostrado ser beneficiosa para la esteatohepatitis no alcohólica (NASH) en ratas con diabetes mellitus de tipo 2 [Tian y col., PLoS One 2014, 3;9(1)].

Con el objetivo de evitar los efectos secundarios asociados con la inhibición de la COX, se espera que una inhibición selectiva de la transformación de PGH2 a la PGE2 proinflamatoria reduzca las respuestas de dolor e inflamatoria sin interferir con la producción de otros metabolitos fisiológicamente importantes del ácido araquidónico tales como la PGI2.

La PGH2 se transforma a PGE2 mediante las

prostaglandina E sintasas, incluyendo las dos prostaglandina E sintasas microsomales (PTGES y PTGES-2), y la prostaglandina E sintasa citosólica (PTGES-3).

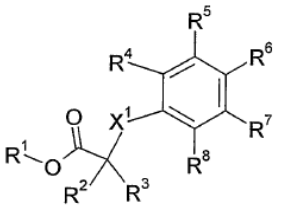
Debido a que la PTGES funciona como una enzima inducible corriente abajo de la COX2, no se espera que la inhibición selectiva de la PTGES inhiba los niveles de, por ejemplo, la PGI2 y el tromboxano A2, y que mantenga niveles residuales de la PGE2 producida por las otras dos prostaglandina E sintasas PTGES-2 y PTGES-3. Por consiguiente, la inhibición de la PTGES tiene el potencial de aliviar el dolor y la inflamación a la vez que limita cualquier efecto secundario no deseado gastrointestinal o cardiovascular.

Los ácidos piridil-cicloalquil-carboxílicos sustituidos se han divulgado en el arte previo para el tratamiento o profilaxis de diferentes enfermedades:

WO2005086661 divulga compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos útiles para tratar o prevenir una condición o trastorno tal como diabetes de tipo II, obesidad, hiperglicemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiper-colesterolemia, hipertensión, hiperlipoproteinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, dislipidemia, síndrome metabólico, síndrome X, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis, enfermedad renal, cetoacidosis, trastornos

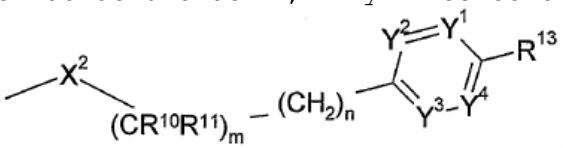
trombóticos, nefropatía, neuropatía diabética, retinopatía diabética, disfunción sexual, dermatopatía, dispepsia, hipoglicemia, cáncer o edema. WO2005086661 no divulga al conector L2 sustituido con cicloalquilo.

WO2005049573 divulga a los compuestos de Fórmula (I)



I

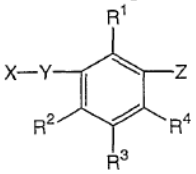
en donde uno de R^5, R^6 y R^7 es como en la Fórmula II



, (II).

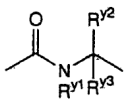
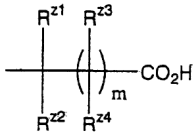
La invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos, con un proceso para su preparación y con su uso para el tratamiento y/o prevención de enfermedades que están moduladas por agonistas de PPAR-delta y/o PPAR-alfa. Por lo menos uno o dos de Y^1-Y^4 tiene/ tienen que ser nitrógeno. No se ha reivindicado a un anillo de fenilo como anillo aromático interno.

WO2002081428 describe a compuestos de benceno representados por la siguiente fórmula general (I),



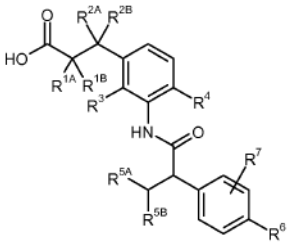
(I)

(I),


(II)

(III)

que son útiles como mejoradores de la resistencia a la insulina. En la fórmula (I), X representa arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; Y representa un grupo representado por la fórmula general (II) (en donde R^{YI}, R^{Y2}, y R^{Y3} representa cada uno hidrógeno, etc.), etc.; Z representa un grupo representado por la fórmula general (III) (en donde m es entre 0 y 2 y R^{Z1}, R^{Z2}, R^{Z3}, y R^{Z4} representa cada uno hidrógeno, etc.); y R^1, R^2, R^3, y R^4 representa cada uno hidrógeno, etc. El piridilo sustituido no se reivindica como sustituyente X.

WO2011051165 divulga ácidos 3-fenilpropiónicos sustituidos de fórmula (I)

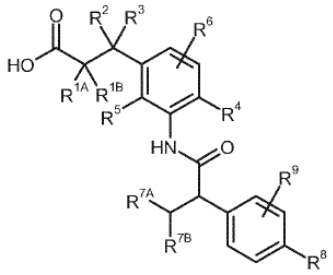

(I),

y el uso de los mismos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades cardiovasculares.

En la fórmula (I), R^6 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo, (C_1-C_4)-Alquilo, (C_2-C_4)-Alquenilo, ciclopropilo o ciclobutilo. El priridilo sustituido no se reivindica como sustituyente R^6.

WO2012076466 describe derivados de ácido 1-

bencilcicloalquilcarboxílico sustituidos de fórmula (I),

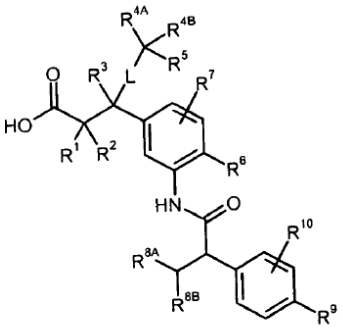


(I),

proceso para la preparación del mismos, el uso de los mismos para el tratamiento y/o prevención de trastornos y el uso de los mismos para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o prevención de trastornos, en especial para el tratamiento y/o prevención de trastornos cardiovasculares.

En la fórmula R^8 representa flúor, cloro, bromo, nitro, ciano, trifluorometoxilo, acetilo, 2-cianovinilo, (C_1-C_4)-alquilo, (C_2-C_4)-alquenilo, ciclopropilo o ciclobutilo, pero no piridilo sustituido.

WO2012139888 divulga derivados de ácido 3-fenilpropiónico de la fórmula siguiente,



que porta un sustituyente ramificado o cicloalquílico en la posición 3, métodos para la producción de los mismos,

el uso de los mismos para tratar y/o prevenir enfermedades, y el uso de los mismos para producir fármacos para tratar y/o prevenir enfermedades, en particular para tratar y/o prevenir enfermedades cardiovasculares.

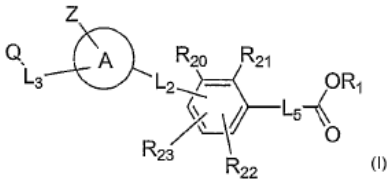
R^9 representa flúor, cloro, bromo, ciano, (C_1-C_4)-alquilo, (C_2-C_4)-alquenilo, ciclopropilo o ciclobutilo, pero no piridilo sustituido.

WO2005086661 provee compuestos útiles, por ejemplo, para modular los niveles de insulina en un sujeto y que tienen la fórmula general $Q-L^1-P-L^2-M-X-L^3-A$ en donde se proveen las definiciones de las variables Q, L^1, P, L^2, M, X, L^3 y A. La presente invención también provee composiciones y métodos para el uso de los compuestos, por ejemplo, para el tratamiento de diabetes de tipo II. L^2 no representa a cicloalquilo.

$$Q-L^1-P-L^2-M-X-L^3-A$$

I

WO2004099170 divulga compuestos y sales farmacéuticamente aceptables de fórmula (I):



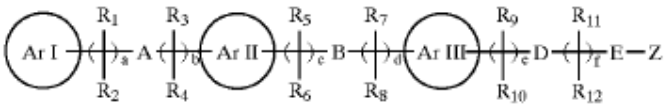
que son útiles en el tratamiento de trastornos metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina, resistencia a leptina, o hiperglicemia. Los compuestos de la

invención incluyen inhibidores de proteína tirosina fosfatasas, en particular la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B), que son útiles en el tratamiento de diabetes y otras enfermedades mediadas por PTP, tales como cáncer, enfermedades neurodegenerativas y similares. También se han descrito composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y métodos para tratar las condiciones antes mencionadas usando dichos compuestos.

L^2 no representa a cicloalquilo.

US7005440 divulga el uso de derivados de ácido triarílico de fórmula (I)

(I)



(I)

y sus composiciones farmacéuticas como unidores de receptor de ligando de PPAR. Estos unidores de receptor de ligando de PPAR se describieron como agonistas o antagonistas útiles del receptor PPAR.

Los ácidos piridil-cicloalquil-carboxílicos en general estuvieron cubiertos por la fórmula general (I). Sin embargo, estos compuestos no se describen ni se ejemplifican en forma específica. Además, US7005440 no contiene ninguna declaración acerca de la utilidad de dichos derivados de ácido triarílico como inhibidores de la PTGES.

Por lo tanto, el estado del arte que se describió

previamente no describe los ácidos piridil-cicloalquil-carboxílicos sustituidos específicos de fórmula general (I) de la presente invención como se definen en la presente o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos, como se describen y definen en la presente, y como se los denomina de aquí en adelante como “compuestos de la presente invención”, o su actividad farmacológica.

Ahora se ha hallado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención tienen propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, sorprendentemente se ha hallado que dichos compuestos de la presente invención inhiben eficazmente a la PTGES y por lo tanto se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de las siguientes enfermedades:

- condiciones y trastornos genitourinarias, gastrointestinales, respiratorias, proliferativas y enfermedades relacionadas con dolor;
- enfermedades ginecológicas incluyendo a dismenorrea primaria y secundaria, dispareunia, endometriosis, y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica;

- estados de enfermedad del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga; condiciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia urgente, incontinencia por estrés, o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia benigna de próstata; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga urinaria hiperreactiva y síntomas relacionados con vejiga urinaria hiperreactiva en donde dichos síntomas son en particular frecuencia urinaria aumentada, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia con urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de vejiga; enfermedad renal como síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome clásico de Bartter;
- cáncer, dolor relacionado con cáncer y caquexia por cáncer;
- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- trastornos respiratorios incluyendo asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, broncoespasmo;
- trastornos gastrointestinales incluyendo síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria de

intestino (IBD), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS con diarrea dominante; reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, Enfermedad de Crohn y similares;

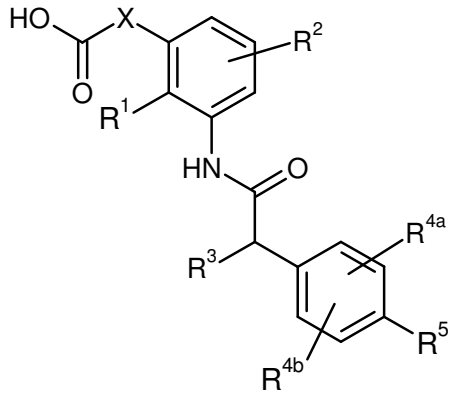
- trastornos de hígado graso, en particular NASH (Esteatohepatitis no alcohólica); enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis de pulmón, fibrosis de corazón, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; síndrome metabólico incluyendo, por ejemplo, resistencia a la insulina, hipertensión, hipertensión refractaria, dislipoproteinemia y obesidad, diabetes mellitus, en particular Diabetes de tipo II, infarto de miocardio; aterosclerosis; trastornos lipídicos;
- trastornos neurodegenerativos tales como Enfermedad de Alzheimer, Esclerosis múltiple, Enfermedad de Parkinson, Isquemia de cerebro y daño cerebral por trauma;
- prurito;
- Curado alterado de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones, espondilitis anquilosante.

Además, los compuestos de la presente invención son potentes inhibidores de la PTGES humana, interfiriendo con los niveles de PGE2 inducidos por la inflamación.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención abarca compuestos de fórmula

general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa halógeno, C_1-C_4-alquilo o O-(C_1-C_4-alquilo), donde C_1-C_4-alquilo y O-(C_1-C_4-alquilo) están opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo o O-(C_1-C_4-alquilo), donde C_1-C_4-alquilo y O-(C_1-C_4-alquilo) están opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes;

X es $-C_2H_4$, $-CH_2-Y-$, $-CH_2-CR^6R^7-$, $-CR^6R^7-CH_2-$ o 1,2-ciclopropilideno;

R^3 es C_3-C_6-cicloalquilo, que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre halógeno o C_1-C_4-alquilo;

R^{4a} y R^{4b} representan hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, -O-(C_1-C_4-alquilo), $(CH_2)_n$-OH, donde C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más

sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre halógeno, o C_1–C_4–alquilo;

R^5 es piridina, que está sustituida con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, C_1–C_4–alquilo, –O–(C_1–C_4–alquilo), OH, CN, –CH_2–OH, –CH_2–O–(C_1–C_4–alquilo), C_3–C_6–cicloalquilo, –O–(C_3–C_6–cicloalquilo), heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros, y

–O–(heterocicloalquilo de 3 a 7 miembros), y

donde dichos C_1–C_4–alquilo y –O–(C_1–C_4–alquilo) están opcionalmente sustituidos con 1–5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes;

R^6 y R^7 son diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1–C_4–alquilo y C_3–C_6–cicloalquilo;

R^8 representa hidrógeno o C_1–C_4–alquilo;

Y representa O o NR^8;

n es 0, 1 o 2;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N–óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

La presente invención además se relaciona con composiciones farmacéuticas y combinaciones que comprenden dichos compuestos, con el uso de dichos compuestos para fabricar una composición farmacéutica para el tratamiento o

profilaxis de una enfermedad.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Los términos tal como se mencionan en el presente texto tienen preferiblemente los siguientes significados:

El término “átomo de halógeno”, “halo” o “Hal” debe interpretarse como designando a un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, preferiblemente un átomo de flúor o cloro.

El término “alquilo” debe interpretarse como designando a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente con un número de átomos de carbono como se especifica, y teniendo como regla, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono para todos los sustituyentes alquilo, por ejemplo un metilo, etilo, n-p o un isómero de los mismos. En particular, dicho grupo tiene 1 o 2 átomos de carbono (“C_1-C_2-alquilo”), por ejemplo un metilo o etilo.

El término “alcoxilo” debe interpretarse como designando a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente de fórmula -O-alquilo, en donde el término “alquilo” se define como significando un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente con un número de átomos de carbono como se especifica y teniendo como regla, entre 1 y 4, preferiblemente entre 1 y 2, para todos los sustituyentes alquilo, en especial preferiblemente 1 átomo de carbono. En particular, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono

("C_1-C_4-alcoxilo"), por ejemplo un grupo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, n-butoxilo, iso-propoxilo, iso-butoxilo, sec-butoxilo, o tert-butoxilo, más en particular 1, 2 o 3 átomos de carbono ("-O-C_1-C_3-alquilo"), por ejemplo grupo metoxilo, etoxilo, n-propoxilo o iso-propoxilo, e incluso más en particular 1 o 2 átomos de carbono ("-O-C_1-C_2-alquilo"), por ejemplo un grupo metoxilo o etoxilo.

El término "-O-(C_1-C_4-alquil) opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de halógeno" debe interpretarse como designando a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en donde el término "C_1-C_3-alcoxilo" se define *supra*, en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por un átomo de halógeno, que son iguales o diferentes, o sea en donde los átomos de halógeno son independientes entre sí. En particular, el halógeno es flúor o cloro.

El término "C_1-C_4-alquilo, opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de halógeno", o en analogía "-O-(C_1-C_4-alquil), opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de halógeno", debe interpretarse como designando a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado, saturado, monovalente en donde el término "C_1-C_4-alquilo" se define *supra*, y en donde se reemplazan uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno, que son iguales o diferentes, o sea en donde cada átomo de halógeno es independiente del otro. En particular,

el halógeno es flúor o cloro.

En particular, dicho "C_1-C_4-alquilo, opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de halógeno" es un grupo C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de flúor, por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CF_2CF_3$, $-CH_2CHF_2$, o $-CH_2CF_3$.

En particular, dicho "-O-(C_1-C_4-alquil), opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de halógeno" está opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de flúor, por ejemplo, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OCF_2CF_3$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH_2CF_2CF_3$, o $-O-CH_2CH_2CH_2CF_3$. En particular, dicho grupo "-O-(C_1-C_4-alquil)" opcionalmente sustituido con entre 1 y 5 átomos de flúor es $-OCF_3$.

En el caso de que R^5 represente piridina, que está sustituida con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes y que se eligen del grupo que consiste en halógeno, C_1-C_4-alquilo, -O-(C_1-C_4-alquil), OH, CN, $-CH_2-OH$, $-CH_2-O-$(C_1-C_4-alquil), C_3-C_6-cicloalquilo, -O-(C_3-C_6-cicloalquil), 3- to 7-membered-heterocicloalquilo, y -O-(heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros), y en donde dicho C_1-C_4-alquilo y -O-(C_1-C_4-alquil) están opcionalmente sustituidos con entre 1 y 5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes, el halógeno preferiblemente es flúor. Por ejemplo, en el caso de R^5 se prefiere a CF_3.

En el caso de R^{4a} y R^{4b} en la fórmula (I), dicho "C_1-C_4-

alquilo” está, a menos que se indique de otro modo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes y que se eligen de halógeno o C_1–C_4–alquilo.

El término “C_3–C_6–cicloalquilo” debe interpretarse como designando a un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico que contiene 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Dicho grupo C_3–C_6–cicloalquilo es por ejemplo un anillo de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En caso de que “C_3–C_6–cicloalquilo” signifique R^3, dicho anillo en particular contiene 4 o 5 átomos de carbono, o sea es ciclobutilo o ciclopentilo.

Si dicho “C_3–C_6–cicloalquilo” significa R^6 o R^7, dicho anillo en particular contiene 3 átomos de carbono, o sea es ciclopropilo.

En el caso de R^3 en la fórmula (I), dicho “C_3–C_6–cicloalquilo” es, a menos que se indique de otro modo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que son iguales o diferentes y que se eligen de halógeno o C_1–C_4–alquilo.

El término “heterocicloalquilo” debe interpretarse como designando a un anillo hidrocarbonado saturado, monovalente, monocíclico con un número de átomos de anillo como se especifica, en donde uno, dos o tres átomos de anillo del anillo hidrocarbonado se reemplaza/n por uno, dos

o tres heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos que se eligen independientemente de O, S, S(=O), $S(=O)_2$, o N.

"Heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros" debe interpretarse como designando a un anillo de "heterocicloalquilo" saturado, monovalente monocíclico como se define *supra* que contiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de anillo.

En particular, dicho heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros puede contener 2, 3, 4, 5, o 6 átomos de carbono, y uno o más de los heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos que se mencionaron previamente con la condición de que el número total de átomos de anillo no sea mayor que 7 (un "heterocicloalquilo de entre 3 y 7 miembros"), más en particular dicho heterocicloalquilo puede contener 4 o 5 átomos de carbono, y uno o más de los grupos que contienen heteroátomos que se mencionaron previamente con la condición de que el número total de átomos de anillo no sea mayor que 6 (un "heterocicloalquilo de entre 5 y 6 miembros").

En particular, y en un sentido no taxativo, dicho heterocicloalquilo puede ser un anillo de 4 miembros, tal como un azetidinilo, oxetanilo, o un anillo de 5 miembros, tal como tetrahidrofuranilo, dioxolinilo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, o un anillo de 6 miembros, tal como tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo o tritianilo, o un

anillo de 7 miembros, tal como, por ejemplo, un anillo diazepanilo.

El término "heteroespirocicloalquilo" debe interpretarse como designando a un radical hidrocarbonado saturado, monovalente en donde los dos anillos comparten un átomo de carbono anular en común, y en donde dicho radical hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se eligen de C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o un C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo; en donde es posible para dicho heteroespirocicloalquilo estar conectado al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Dicho heteroespirocicloalquilo es, por ejemplo, azaespiro-[2.3]hexilo, azaespiro[3.3]heptilo, oxaazaespiro-[3.3]heptilo, tiaazaespiro[3.3]heptilo, oxaespiro[3.3]heptilo, oxazaespiro[5.3]nonilo, oxazaespiro[4.3]octilo, oxazaespiro[5.5]undecilo, diazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[3.3]heptilo, tiazaespiro[4.3]octilo, o azaespiro[5.5]decilo.

El término "heterobicicloalquilo" debe interpretarse como designando a un radical hidrocarbonado saturado, monovalente en donde los dos anillos comparten dos átomos de anillo inmediatamente adyacentes, y en donde dicho radical

hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se eligen de C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrógeno o C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo; en donde es posible para dicho heterobicicloalquilo estar conectado al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Dicho heterobicicloalquilo es, por ejemplo, azabiciclo[3.3.0]octilo, azabiciclo[4.3.0]nonilo, diaza-biciclo[4.3.0]nonilo, oxazabiciclo[4.3.0]nonilo, tiazabiciclo[4.3.0]nonilo, or azabiciclo[4.4.0]decilo.

El término "heterocicloalquilo puenteado" debe interpretarse como designando a un radical hidrocarbonado saturado, monovalente en donde los dos anillos comparten dos átomos de anillo en común que no están inmediatamente adyacentes, y en donde dicho radical hidrocarbonado bicíclico contiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 átomos de carbono, y uno o más grupos que contienen heteroátomos que se eligen de C(=O), O, S, S(=O), $S(=O)_2$, NR^a, en donde R^a representa un átomo de hidrogeno, o un grupo C_1-C_6-alquilo o C_3-C_7-cicloalquilo; en donde es posible para dicho grupo heterocicloalquilo puenteado estar conectado al resto de la molécula a través de uno cualquiera de los átomos de carbono o, si está presente, el átomo de nitrógeno. Dicho grupo

heterocicloalquilo puenteado es, por ejemplo, azabiciclo[2.2.1]heptilo, oxazabiciclo[2.2.1]heptilo, tiazabiciclo[2.2.1]heptilo, diazabiciclo[2.2.1]heptilo, azabiciclo[2.2.2]octilo, diazabiciclo[2.2.2]octilo, oxazabiciclo[2.2.2]octilo, tiazabiciclo[2.2.2]octilo, azabiciclo[3.2.1]octilo, diazabiciclo[3.2.1]octilo, oxazabiciclo[3.2.1]octilo, tiazabiciclo[3.2.1]octilo, azabiciclo[3.3.1]nonilo, diazabiciclo[3.3.1]nonilo, oxazabiciclo[3.3.1]nonilo, tiazabiciclo[3.3.1]nonilo, azabiciclo[4.2.1]nonilo, diazabiciclo[4.2.1]nonilo, oxazabiciclo[4.2.1]nonilo, tiazabiciclo[4.2.1]nonilo, azabiciclo[3.3.2]decilo, diazabiciclo[3.3.2]decilo, oxazabiciclo[3.3.2]decilo, tiazabiciclo[3.3.2]decilo, o azabiciclo[4.2.2]decilo.

El término "C_1-C_4", tal como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "C_1-C_4-alquilo" o "-O(C_1-C_4-alquil)" debe interpretarse como designando a un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono entre 1 y 4, o sea 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Además, ha de comprenderse que dicho término "C_1-C_4" debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_1-C_4 , C_2-C_4 , C_3-C_4 , C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_2-C_3; en particular C_1-C_2 , C_1-C_3 , C_1-C_4; más en particular C_1-C_2.

Además, tal como se usa en la presente, el término

“C_3-C_6”, tal como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de “C_3-C_6-cicloalquilo”, debe interpretarse como designando a un grupo cicloalquilo que tiene un número finito de átomos de carbono entre 3 y 6, o sea 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, ha de comprenderse que dicho término “C_3-C_6” debe interpretarse como cualquier subrango comprendido en el mismo, por ejemplo C_3-C_6, C_4-C_5, C_3-C_5, C_3-C_4, C_4-C_6; en particular C_4-C_5.

El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos del átomo designado se reemplaza(n) por una selección dentro del grupo indicado, con la condición de que la valencia normal del átomo designado bajo las circunstancias del caso, no se vea excedida, y que la sustitución resulte en un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisivas solo si dichas combinaciones resultan en compuestos estables.

El término "opcionalmente sustituido" significa que el número de sustituyentes puede ser cero. A menos que se indique de otro modo, los grupos opcionalmente sustituidos se pueden sustituir con tantos sustituyentes opcionales como puedan ser acomodados mediante el reemplazo de un átomo de hidrógeno por un sustituyente distinto a hidrógeno, sobre cualquier átomo disponible de carbono o nitrógeno.

Comúnmente, el número de sustituyentes opcionales (cuando están presentes) está en el rango entre 1 y 3.

Tal como se usa en la presente, el término “uno o más”, por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de fórmulas generales de la presente invención, se interpreta como designando a “uno, dos, tres, cuatro o cinco, en particular uno, dos, tres o cuatro, más en particular uno, dos o tres, incluso más en particular uno o dos”.

La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como aquella en donde por lo menos un átomo es reemplazado por otro átomo con el mismo número atómico pero con una masa atómica diferente de la masa atómico que habitualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y iodo, tales como 2H (deuterio), 3H (tritio), 11C, 13C, 14C, 15N, 17O, 18O, 32P, 33P, 33S, 34S, 35S, 36S, 18F, 36Cl, 82Br, 123I, 124I, 129I e 131I, respectivamente. Algunas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en donde se incorpora uno o más isótopos radioactivos, tal como 3H o 14C, son de

utilidad en los estudios de la distribución de tejidos sustrato y/o de drogas. Los isótopos tritiados y de carbono-14, es decir, 14C, se prefieren en particular por lo fáciles que son de preparar y detectar. Además, la sustitución con isótopos, tal como deuterio, puede conferir determinadas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor vida media in vivo o menores requerimientos de dosificación, por lo que pueden resultar preferibles bajo determinadas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención generalmente se pueden preparar mediante procedimientos convencionales conocidos por un especialista en el arte, tal como mediante métodos ilustrativos o mediante las preparaciones que se describen más adelante en los ejemplos usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.

Los isómeros ópticos se pueden obtener por resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procesos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoisoméricas usando un ácido o base ópticamente activa o la formación de diasteroisómeros covalentes. Los ejemplos de ácidos apropiados son ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoiltartárico y camforsulfónico. Las mezclas de diasteroisómeros se pueden separar en sus diasteroisómeros individuales en base a sus diferencias

físicas y/o químicas por métodos conocidos en el arte, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccional. Las bases o ácidos ópticamente activos se liberan luego de las sales diasteroisoméricas separadas. Un proceso diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, óptimamente elegida para maximizar la separación de los enantiómeros. Las columnas adecuadas para HPLC quiral son fabricadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel OD y Chiracel OJ entre muchas otras, todas seleccionables en forma rutinaria. Las separaciones enzimáticas, con o sin derivatización, también son útiles. Los compuestos ópticamente activos de esta invención también se pueden obtener por síntesis quiral usando materiales de partida ópticamente activos.

Con el objetivo de limitar los diferentes tipos de isómeros entre sí, se puede hacer referencia a las IUPAC Rules Section E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

La presente invención incluye en el caso de que haya presente un segundo centro estereogénico, los diasteroisómeros de los compuestos de la presente invención como estereoisómeros individuales, o como cualquier mezcla de dichos estereoisómeros, en cualquier proporción. El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo un diasteroisómero individual, de un compuesto de la presente

invención se puede conseguir por cualquier método adecuado del estado del arte, tal como cromatografía, en especial por ejemplo cromatografía quiral.

La presente invención abarca todos los tautómeros posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de tautómeros individuales o de mezclas de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

Además, los compuestos de la presente invención pueden existir como N-óxidos, que se definen como aquellos compuestos de la presente invención que presentan al menos un nitrógeno oxidado. La presente invención abarca todos los N-óxidos posibles.

La presente invención también se relaciona con las formas útiles de los compuestos que se describen en la presente, tales como los metabolitos, los hidratos, los solvatos, los profármacos, las sales, particularmente las sales farmacéuticamente aceptables, y los co-precipitados.

Cuando en la presente se usa la forma en plural de las palabras compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, esto también incluye a las formas individuales de un compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similares.

Mediante "compuesto estable” o "estructura estable" se designa a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento hasta un grado útil de pureza a

partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

Cuando los compuestos de la presente invención contengan solventes polares, particularmente agua, metanol o etanol, por ejemplo, como un elemento estructural de su red cristalina, podrán existir como un hidrato o como un solvato. La cantidad de los solventes polares, particularmente del agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de los solvatos estequiométricos, por ejemplo, los hidratos, son posibles los hemi, (semi), mono, sesqui, di, tri, tetra, penta-solvatos o hidratos, respectivamente, etcétera. La presente invención abarca todos estos hidratos o solvatos.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden existir en formas libres, por ejemplo, como una base libre, como un ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de sales. Dichas sales pueden ser cualquier sal, que puede ser una sal de adición ácida orgánica o inorgánica, particularmente una sal de adición ácida orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, lo que constituye el uso habitual en la farmacia.

El término “sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a una sal de adición ácida inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, véase S. M. Berge, et al.

“Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19. Una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la presente invención, que contiene un átomo de nitrógeno en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básico, tal como una sal de adición ácida con un ácido inorgánico, tal como el ácido clorhídrico, bromhídrico, iodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como el ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, láurico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, canfórico, cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfónico, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalenodisulfonico, canforsulfónico, cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, adípico, algínico, maleico, fumárico, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerofosfórico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico, o tiociánico, por ejemplo.

Además, otra sal apropiada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con la presente invención es una sal de metal alcalino suficientemente ácida, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalino térreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión aceptable para el uso fisiológico, por ejemplo, una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, diciclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos que contienen nitrógeno básico se pueden cuaternizar con agentes tales como alquilhaluros inferiores, tales como cloruros, bromuros y ioduros de metilo, etilo, propilo y butilo; dialquilsulfatos como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y ioduros, aralquilhaluros como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los especialistas en el arte comprenderán además que las sales de adición ácida de los compuestos reivindicados se pueden preparar por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico apropiado utilizando cualquiera de los numerosos métodos conocidos. Como alternativa, se

pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalino-térreos de los compuestos ácidos de la invención por reacción de los compuestos de acuerdo con la invención con la base apropiada utilizando diversos métodos conocidos.

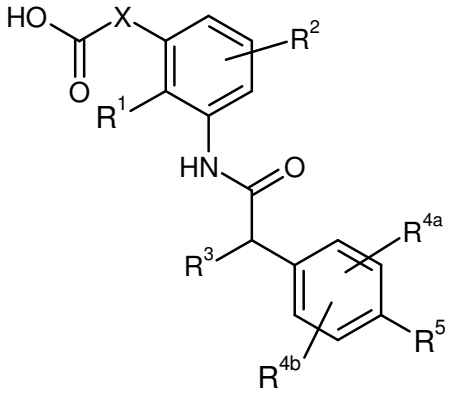
La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención, que pueden tomar la forma de sales individuales o de mezclas de cualquiera de dichas sales, en cualquier proporción.

Tal como se usa en la presente, el término "éster hidrolizable *in vivo*" se interpreta como designando a un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo carboxilo o hidroxilo, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se hidroliza en el cuerpo humano o animal para producir el ácido o alcohol parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para dicho grupo carboxilo incluyen a por ejemplo alquilo, cicloalquilo y fenilalquilo opcionalmente sustituido, en particular ésteres de bencilo, ésteres de C_1-C_6-alcoximetilo, por ejemplo metoximetilo, ésteres de C_1-C_6-alquanoiloximetilo, por ejemplo pivaloiloximetilo, ésteres de ftalidilo, ésteres de C_3-C_8-cicloalcoxi-carboniloxi-C_1-C_6-alquilo, por ejemplo 1-ciclohexilcarboniloxietilo; ésteres de 1,3-dioxolen-2-carboniloximetilo, por ejemplo 5-metil-1,3-dioxolen-2-carboniloximetilo; y ésteres de

C_1-C_6-alcoxicarboniloxietilo, por ejemplo 1-metoxicarboniloxietilo, y pueden formarse en cualquier grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Un éster hidrolizable *in vivo* de un compuesto de la presente invención que contiene un grupo hidroxilo incluye ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato y éteres [alfa]-aciloxialquilo y compuestos relacionados que, como resultado de la hidrólisis *in vivo* del éster, se degradan para dar el grupo hidroxilo parental. Los ejemplos de éteres de [alfa]-aciloxialquilo incluyen a acetoximetoxilo y 2,2-dimetilpropioniloximetoxilo. Una selección de grupos que formar ésteres hidrolizables *in vivo* para hidroxilo incluyen a alquanoilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos, alcoxicarbonilo (para dar ésteres de alquilcarbonato), dialquilcarbamoilo y N-(dialquilaminoetil)-N-alquilcarbamoilo (para dar carbamatos), dialquilaminoacetilo y carboxiacetilo. La presente invención cubre a todos dichos ésteres.

Además, la presente invención incluye todas las posibles formas cristalinas, o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, ya sea como polimorfos individuales o como mezclas de más de un polimorfo en cualquier proporción.

De acuerdo con un primer aspecto, la presente invención abarca compuestos de fórmula general (I):



(I)

en donde:

R^1 representa un C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; y

R^2 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), donde

R^2 representa hidrógeno o halógeno; y

R^1 y R^3 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con

compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente,

donde

R^3 representa C_3-C_6-cicloalquilo no sustituido; y

R^1, R^2, R^4 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

n como se define para los dos sustituyentes R^{4a} y R^{4b} es 1; y

R^1 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^{4a} y R^{4b} representan hidrógeno, halógeno o C_1-C_4-

alquilo; y

R^1 a R^3 y R^5 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^{4a} se encuentra en posición orto en relación a R^5; y

R^1 a R^3, R^5 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^{4a} se encuentra en posición orto en relación a R^5; y

R^{4b} se encuentra en posición meta en relación a R^5; y

R^1 a R^3 y R^5 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero,

racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con uno o dos sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, C_1-C_4-alquilo, -O-(C_1-C_4-alquilo), C_3-C_6-cicloalquilo, y -O-(C_3-C_6-cicloalquilo); y

donde dichos C_1-C_4-alquilo y -O-(C_1-C_4-alquilo) están opcionalmente sustituidos con 1-5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes; y

R^1 a R^3, R^{4a} y R^{4b} así como también R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno o C_1-C_4-alquilo donde dicho C_1-C_4-alquilo está

opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes; y

R^1 a R^3, R^{4a} y R^{4b} así como también R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno y adicionalmente sustituido con C_1-C_4-alquilo; y

donde dicho C_1-C_4-alquilo está opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de flúor; y

R^1 a R^3, R^{4a} y R^{4b} así como también R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1-C_4-alquilo no sustituido; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1-C_4-alquilo no sustituido; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3-C_6-cicloalquilo no sustituido; y

R^{4a} y ^{R4b} así como también R^5 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1-C_4-alquilo no sustituido; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3-C_6-cicloalquilo no sustituido; y

R^{4a} y R^{4b} representan ambos hidrógeno; y

R^5 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1-C_4-alquilo no sustituido, preferiblemente metilo; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3-C_6-cicloalquilo no sustituido, preferiblemente ciclopentilo; y

R^{4a} y R^{4b} representan ambos hidrógeno; y

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno, preferiblemente cloro; y

R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con

compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1–C_4–alquilo no sustituido, preferiblemente metilo; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3–C_6–cicloalquilo no sustituido, preferiblemente ciclopentilo; y

R^{4a} representa halógeno, preferiblemente flúor o cloro; o C_1–C_4–alquilo, preferiblemente metilo; y

R^{4b} representa hidrógeno, C_1–C_4–alquilo, preferiblemente metilo; o halógeno, preferiblemente flúor; y

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno, preferiblemente cloro; o C_1–C_4–alquilo el cual está opcionalmente sustituido con 1-5 átomos de halógeno que son iguales o diferentes;

R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1–C_4–alquilo no sustituido, preferiblemente metilo; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3–C_6–cicloalquilo no sustituido, preferiblemente ciclopentilo; y

R^{4a} representa halógeno, preferiblemente flúor o cloro; y

R^{4b} representa hidrógeno o C_1–C_4–alquilo, preferiblemente metilo; y

R^5 representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno, preferiblemente cloro; y

R^6 a R^8 tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización de los aspectos previamente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), de acuerdo con cualquiera de las formas de realización mencionadas precedentemente, donde

R^1 representa C_1–C_4–alquilo no sustituido, preferiblemente metilo; y

R^2 representa hidrógeno; y

R^3 representa C_3–C_6–cicloalquilo no sustituido, preferiblemente ciclopentilo; y

R^{4a} representa halógeno, preferiblemente flúor; y

R^{4b} representa halógeno, preferiblemente flúor; y

R^{5} representa piridin-3-ilo, que está sustituido con un halógeno, preferiblemente cloro; y

R^{6} a R^{8} tienen el mismo significado que el definido precedentemente;

o un tautómero, un isómero, enantiómero, diasterómero, racemato, un N-óxido, un hidrato, un solvato, o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

En aun otra forma de realización preferida, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), como se define en cualquiera de las formas de realización, que son los siguientes:

1) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 1)

2) ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 2)

3) ácido (+) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 3)

4) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 4)

5) ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{4-[6-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 5)

6) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-fluorpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 6)

7) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(6-cianopiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 7)

8) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 8)

9) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il]-fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 9)

10) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(metoximetil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 10)

11) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 11)

12) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 12)

13) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-

etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 13)

14) ácido 3-[3-({ciclopentil[4-(5-ciclopropilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 14)

15) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 15)

16) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-clorpiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 16)

17) ácido (-) (R) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 17)

18) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 18)

19) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-fluoropiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 19)

20) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(2-metoxipiridin-3-il)-fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 20)

21) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-

metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 21)

22) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 22)

23) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metil-fenil]propanoico (Ejemplo 23)

24) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 24)

25) ácido (+) (S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 25)

26) ácido (-) (R) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 26)

27) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 27)

28) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 28)

29) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-

metilfenil}propanoico (Ejemplo 29)

30) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(fluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 30)

31) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-clorpiridin-3-il)-fenil](ciclopropil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 31)

32) ácido 3-{3-[(Ciclopropil{4-[5-(trifluormetil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 32)

33) ácido (R/S) {3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético (Ejemplo 33)

34) ácido (-) {3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético (Ejemplo 34)

35) ácido (+) {3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético (Ejemplo 35)

36) ácido (R/S) [3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenoxi]acético (Ejemplo 36)

37) ácido (-)[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenoxi]acético (Ejemplo 37)

38) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}-amino)-6-metoxi-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 38)

39) ácido (-) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-6-metoxi-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 39)

40) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-6-metoxi-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 40)

41) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{3-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 41)

42) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-metilfenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 42)

43) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 43)

44) ácido (-) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 44)

45) ácido (+) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 45)

46) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-

etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 46)

47) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 47)

48) ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 48)

49) ácido (+) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 49)

50) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluoro-fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 50)

51) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 51)

52) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 52)

53) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 53)

54) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-

metilfenil}propanoico (Ejemplo 54)

55) ácido (-) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 55)

56) ácido (+) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 56)

57) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 57)

58) ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 58)

59) ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 59)

60) ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 60)

61) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 61)

62) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 62)

63) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 63)

64) ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 64)

65) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclohexil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 65)

66) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclohexil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 66)

67) ácido (R/S) 3-[3-({ciclohexil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 67)

68) ácido (2R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 68)

69) ácido (2R)-3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 69)

70) ácido (2S)-3-(3-{[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 70)

71) ácido (2R)-3-(3-{[(2S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 71)

72) ácido (2S)-3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 72)

73) ácido (2R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 73)

74) ácido (2R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 74)

75) ácido (2S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 75)

76) ácido (2R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 76)

77) ácido (2S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 77)

78) ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 78)

79) ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-

2-[4-(6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 79)

80) ácido (2R/2S)-3-(3-{[(2R/2S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo 80)

81) ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 81)

82) ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 82)

83) ácido (2R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 83)

84) ácido (2S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico (Ejemplo 84)

85) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 85)

86) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-

metilfenil]butanoico (Ejemplo 86)

87) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 87)

88) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 88)

89) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 89)

90) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil]-acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 90)

91) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 91)

92) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 92)

93) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 93)

94) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-

metilfenil]butanoico (Ejemplo 94)

95) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 95)

96) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 96)

97) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 97)

98) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 98)

99) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 99)

100) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 100)

101) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 101)

102) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 102)

103) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 103)

104) ácido (3R/S)-3-[3-({(2RS)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 104)

105) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 105)

106) ácido 3-[3-({[4-(5-Fluoropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 106)

107) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 107)

108) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 108)

109) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 109)

110) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 110)

111) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 111)

112) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 112)

113) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 113)

114) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico (Ejemplo 114)

115) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 115)

116) ácido (3R)-3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 116)

117) ácido (3S)-3-(3-{[(2S)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 117)

118) ácido (3R)-3-(3-{[(2S)-2-ciclopentil-2-{3-

fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 118)

119) ácido (3S)-3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 119)

120) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluoro-fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 120)

121) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 121)

122) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 122)

123) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 123)

124) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-

ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 124)

125) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 125)

126) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 126)

127) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 127)

128) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 128)

129) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 129)

130) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-Ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 130)

131) ácido (3R)-3-(3-{[(2R)-2-ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 131)

132) ácido (3S)-3-(3-{[(2S)-2-ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 132)

133) ácido (3R)-3-(3-{[(2S)-2-ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 133)

134) ácido (3S)-3-(3-{[(2R)-2-ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 134)

135) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutil-acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 135)

136) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 136)

137) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 137)

138) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 138)

139) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 139)

140) ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-

metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 140)

141) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 141)

142) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 142)

143) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 143)

144) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 144)

145) ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-Ciclobutil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 145)

146) ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico (Ejemplo 146)

147) ácido (3R)-3-(3-{[(2R)-2-ciclobutil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 147)

148) ácido (3S)-3-(3-{[(2R)-2-ciclobutil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico (Ejemplo 148)

149) ácido ((3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 149)

150) ácido (3R)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 150)

151) ácido (3S)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 151)

152) ácido (3R)-3-[3-({(2S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 152)

153) ácido (3S)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico (Ejemplo 153)

154) ácido 2-[3-({2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]ciclopropancarboxílico (Ejemplo 154)

155) ácido 2-[3-({2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-

metilfenil]ciclopropancarboxílico (Ejemplo 155)

156) ácido 2-(3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil]amino}-2-metilfenil)ciclopropancarboxílico (Ejemplo 156)

157) ácido 2-(3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-cloropiridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxílico (Ejemplo 157)

158) ácido (R/S) 3-(3-{[{2-cloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 161)

159) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-5-fluoro-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 167)

160) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}-amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 168)

161) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 169)

162) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-etoxipiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}-amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 170)

163) (R/S) N-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil)amino]-2-metilfenil}glicina (Ejemplo 171)

164) ácido (R/S) 3-[3-({[2-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-5-metilfenil]-(ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 172)

165) ácido (R/S) 3-(3-{[{2-cloro-5-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 173)

166) ácido (R/S) 3-[3-({[2-cloro-4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-metil-fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 174)

167) ácido (R/S) 3-(3-{[(2R)-2-{3-cloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]-fenil}-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 175)

168) ácido (R/S) 3-[3-({[3-cloro-4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-(ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 176)

169) ácido (R/S) 3-[3-({[3-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 177)

170) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2,5-difluorofenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 178)

171) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2,5-difluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 179)

172) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2,5-difluorofenil]-(ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 180)

173) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluoro-5-metilfenil]-(ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 181)

174) ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-fluoro-5-metil-fenil]-(ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 182)

175) ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2-fluoro-5-metil-4-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 183)

176) ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-6-fluoro-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 184)

177) ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}-amino)-6-fluoro-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 185)

178) N-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-2-ciclopentilacetil}-amino)-2-metilfenil]-N-metilglicina (Ejemplo 186)

179) N-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentil-acetil}amino)-2-metilfenil]-N-

metilglicina (Ejemplo 187)

180) N-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-N-metilglicina (Ejemplo 188)

181) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(2-metilpropil)piridin-3-il]fenil}-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 189)

182) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]fenil}-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 190)

183) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]-fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 191)

184) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico (Ejemplo 192)

185) ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}-amino)-2-metilfenil]-3-hidroxipropanoico (Ejemplo 193)

186) ácido 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 194)

187) ácido 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etilpiridin-3-

il)-3-fluorofenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 195)

188) ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]-fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 196)

189) ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 197)

190) ácido (-) 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isobutil-6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 198)

191) ácido (-) 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 199)

192) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]-fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico (Ejemplo 200)

193) ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico (Ejemplo 201)

194) ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 202)

195) ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 203)

196) ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]pentanoico (Ejemplo 204)

197) ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]-fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 205)

198) ácido (-) 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 206)

199) ácido 3-[3-({ciclobutil[3-fluoro-4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 207)

200) ácido (-) 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico (Ejemplo 208)

201) ácido (-) 3-[3-({ciclobutil[3-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 209)

202) ácido (-) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-etilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]acetil}-amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 210)

203) ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-fluoro-

6-metilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico (Ejemplo 211)

204) ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metoxifenil]propanoico (Ejemplo 212)

205) ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metoxifenil}propanoico (Ejemplo 213)

206) ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}-amino)-2-(trifluorometil)fenil]propanoico (Ejemplo 214)

207) ácido 3-[3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}-acetil]amino}-2-(trifluorometil)fenil]propanoico (Ejemplo 215)

Ha de comprenderse que la presente invención se relaciona también con cualquier combinación de las formas de realización preferidas que se describieron previamente.

Ha de comprenderse que la presente invención se relaciona con cualquier subcombinación dentro de cualquier forma de realización o aspecto de la presente invención de los compuestos de fórmula general (I), *supra*.

Más aún en particular, la presente invención cubre los compuestos de fórmula general (I) que se divulgan en la sección de Ejemplos de este texto, *infra*.

De acuerdo con otro aspecto, la presente invención

cubre los métodos de preparación, en donde dichos métodos comprenden los pasos como se los describe en la Sección Experimental de la presente.

Síntesis de compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

Síntesis general de los compuestos de fórmula general (I) de la presente invención

Los siguientes párrafos describen varias estrategias sintéticas adecuadas para preparar los compuestos de fórmula (I), e intermediarios útiles para su síntesis.

Además de las rutas que se describen a continuación, también se pueden usar otras rutas para sintetizar los compuestos blanco, de acuerdo con el conocimiento general común de una persona con experiencia en el arte de la síntesis orgánica. El orden de las transformaciones que se ejemplifican en los siguientes esquemas por lo tanto no pretende ser limitante, y los pasos de síntesis adecuados de los diversos esquemas se pueden combinar para formar secuencias adicionales de síntesis. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes, en particular R^1, R^2, y R^4, así como también los sustituyentes unidos a R^3 o R^5, puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, la

escisión de grupos protectores, la reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, reacciones de acoplamiento catalizadas por metal, que se ejemplifican, a título enunciativo no taxativo por el acoplamiento de Suzuki, Sonogashira y Ullmann, la saponificación de ésteres, reacciones de acoplamiento de amida, y/o sustitución u otras reacciones conocidas para una persona con experiencia en el arte. Estas transformaciones incluyen a las que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados y su introducción y escisión son bien conocidas para una persona con experiencia en el arte (véase, por ejemplo T.W. Greene and P.G.M. Wuts en Protective Groups in Organic Synthesis, 3° edición, Wiley 1999). Los ejemplos específicos se describen en los párrafos subsiguientes. Además, es posible que dos o más pasos sucesivos puedan llevarse a cabo sin que se haga una purificación entre dichos pasos, por ejemplo una reacción de “un recipiente”, como es bien conocido para una persona con experiencia en el arte.

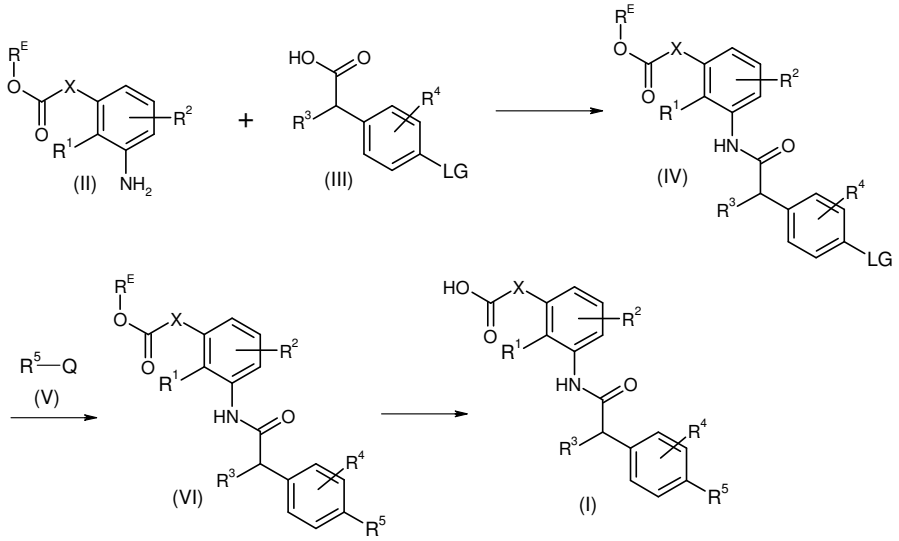
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden ensamblar a partir de derivados de anilina de fórmula (II), en donde R^1, R^2 y X son como se define en la fórmula (I), y en donde RE representa un C_1–C_6–alquilo o un grupo bencilo u otros grupos adecuados para esterificación, y a partir de derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula

(III), en donde R^3 y R^4 son como se define en la fórmula (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo, o iodo, por medio de reacciones de acoplamiento de carboxamida (o péptido) bien conocidas para las personas con experiencia en el arte, de acuerdo al Esquema 1. Dicha reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo por reacción de los compuestos de las fórmulas (II) y (III) en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, tal como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), TBTU (tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio), PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripyrrolidinofosfonio), o EDC (clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimide) en combinación con HOBt (hidrato de 1-hidroxi-1H-benzotriazol), en presencia de una base tal como una amina terciaria alifática o aromática, preferiblemente una amina terciaria alifática de fórmula N(C1-C4-alquil)3, en un solvente apropiado, para dar derivados de carboxamida de fórmula (IV).

En la presente se prefiere realizar de dicha reacción de acoplamiento de carboxamida usando HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio) como agente de acoplamiento, en presencia de N,N-diisopropiletilamina como base, y en N,N-dimetilformamida como solvente, dentro de un rango de

temperatura entre 0°C y 50°C.

La preparación de las carboxamidas de fórmula (IV) a partir de derivados de anilina de fórmula (II), en donde R^1, R^2 y X son como se define en la fórmula (I), y en donde RE representa a C_1-C_6-alquilo o un grupo bencilo, y a partir de derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III), en donde R^3 y R^4 son como se define en la fórmula (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo, o iodo, además se puede llevar a cabo, como bien lo sabe una persona con experiencia en el arte, mediante la conversión de dichos derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III) a los correspondientes haluros de acilo, por ejemplo por reacción con un agente de halogenación tal como cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, o clururo de fosforoxilo, y subsiguiente aminolisis usando dichos derivados de anilina de fórmula (II).



Esquema 1: Preparación de compuestos de fórmula general (I) a partir de derivados de anilina de fórmula (II) y derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III)

Dichas carboxamidas de fórmula (IV) subsiguientemente se pueden someter a un acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio con compuestos de organoboro de fórmula (V), en donde R^5 es como se define en la fórmula (I), y en donde Q representa un grupo $-BF_3-$ M+, en donde M+ designa a un catión de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, o en donde Q representa un grupo $-B(OR)_2$, que puede ser un ácido borónico (R = −H) o un éster de dicho ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo (R = $-CH(CH_3)_2$), o, preferiblemente, un éster derivado de pinacol en donde el ácido borónico intermediario forma un 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (R-R = $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$), para dar los intermediarios de fórmula (VI).

La reacción de acoplamiento está catalizada por catalizadores de paladio, por ejemplo por catalizadores de Pd(0) como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) [$Pd(PPh_{3)4}$], tris(dibencilideneacetona)di-paladio(0) [$Pd_2(dba)_3$], o catalizadores de Pd(II) como diclorobis(trifenilfosfina)-paladio(II) [Pd(PPh3)2Cl2], acetato de paladio(II) y trifenilfosfina o por 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenedicloropaladio(II).

La reacción preferiblemente se lleva a cabo en una mezcla de solventes como 1,2-dimetoxietano, dioxano, DMF, THF, o isopropanol, opcionalmente mezclados con agua y en presencia de una base como carbonato de potasio, bicarbonato de sodio o fosfato de potasio (para un artículo de revisión véase: D.G. Hall, Boronic Acids, 2005 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, ISBN 3-527-30991-8 y las referencias que se citan en la misma). Los compuestos de organoboro de fórmula (V) tienen fácil disponibilidad comercial en una diversidad estructural sustancial.

La reacción se lleva a cabo a temperaturas en el rango entre temperatura ambiente (= 20°C) y el punto de ebullición del respectivo solvente. Además, la reacción se puede llevar a cabo a temperaturas por arriba del punto de ebullición usando tubos de presión y un horno de microondas. La reacción preferiblemente se completa después de entre 1 y 36 horas de tiempo de reacción.

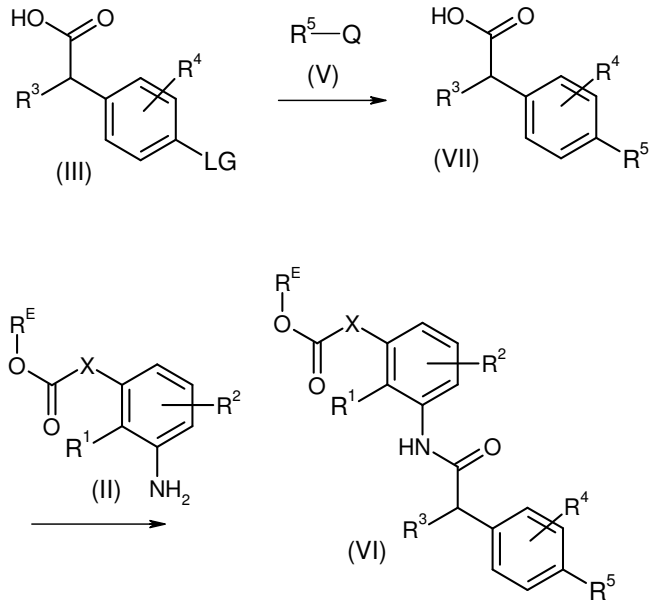
Los intermediarios de fórmula (VI) se pueden convertir a compuestos de fórmula general (I) por escisión del grupo éster -C(=O)O-RE, usando métodos bien conocidos para las personas con experiencia en el arte, preferiblemente por hidrólisis básica usando un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un alcohol alifático acuoso de fórmula C_1-C_3-alquil-OH, o por hidrólisis ácida por ejemplo de ésteres de tert-butilo

usando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un hidrocarburo alifático de baja halogenación, preferiblemente diclorometano o cloroformo, o en un éter cíclico, preferiblemente 1,4-dioxano, como solvente.

El Esquema 2 describe una estrategia alternativa a los intermediarios de fórmula (VI), en donde los derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III), en donde R^3 y R^4 son como se define para los compuestos de fórmula general (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo, o iodo, se hacen reaccionar con compuestos de organoboro de fórmula (V), en donde R^5 es como se define para los compuestos de fórmula general (I), y en donde Q representa un grupo $-BF_3-M+$, en donde M+ designa a un catión de metal alcalino, preferiblemente sodio o potasio, o en donde Q representa un grupo $-B(ORB)_2$, que puede ser un ácido borónico (RB = -H) o un éster de dicho ácido borónico, por ejemplo su éster de isopropilo (RB = $-CH(CH_3)_2$), o, preferiblemente, un éster derivado de pinacol en donde el éster de ácido borónico forma un anillo de 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (RB-RB = $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$), en un acoplamiento de Suzuki como se describió supra, para dar derivados de ácidos carboxílicos de fórmula (VII). Como alternativa, una versión protegida con éster del intermediario (III) se puede

convertir a un intermediario protegido con éster (VII), que se puede convertir al intermediario (VII) por desprotección del éster con métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte.

Dichos derivados de ácidos carboxílicos de fórmula (VII) se hacen reaccionar subsiguientemente con derivados de anilina de fórmula (II), en donde R^1, R^2 y X son como se define para los compuestos de fórmula general (I), y en donde RE representa a C_1-C_6-alquilo o un grupo bencilo, en una reacción de acoplamiento de carboxamida (o péptido) como se describe en el Esquema 1, para dar los intermediarios de fórmula general (VI).



Esquema 2: Preparación alternativa de intermediarios de fórmula (VI) a partir de derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III)

Los derivados de anilina de fórmula (II), si no están

comercialmente disponibles, se pueden preparar usando una variedad de métodos bien conocidos para las personas con experiencia en el arte, por ejemplo como se describe en el Esquema 3, comenzando a partir de precursores de fórmula (VIII), en donde R^1 y R^2 son como se define en la fórmula (I), e Y representa un grupo funcional adecuado para la elaboración de la porción -X-C(=O)O-RE presente en los derivados de anilina de fórmula (II), en donde X es como se define en la fórmula (I), y en donde RE representa a C_1-C_6-alquilo o un grupo bencilo u otros grupos adecuados para esterificación, en donde dicho grupo funcional Y se elige de bromo, iodo, -C(=O)H, -C(=O)CH_3, -OH, -CH_2OH, -CH_2C(=O)OH. Dichos precursores se convierten subsiguientemente a derivados de nitrobenceno de fórmula (IX), en donde X' representa un grupo X como se define en la fórmula (I), o un análogo insaturado del mismo como etileno, 1-metiletileno, 2-metiletileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, por reacciones bien conocidas para las personas con experiencia en el arte que se ejemplifican por, a título enunciativo no taxativo:

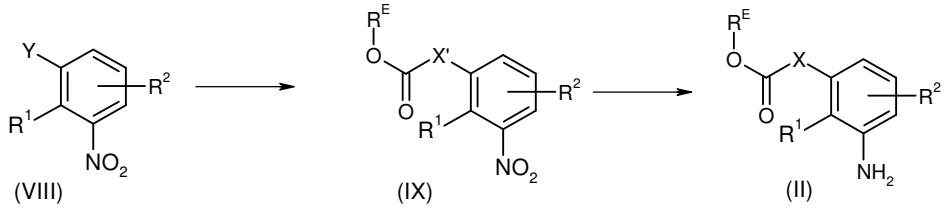
olefinación de Heck, por reacción de un precursor de fórmula (VIII), en donde Y representa bromo o iodo, con un éster de ácido acrílico de fórmula H_2C=C(=O)O-RE en presencia de un catalizador de paladio tal como acetato de paladio(II) (véase el protocolo de la preparación del intermediario 1b en la sección Experimental más adelante).

olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons, por reacción de un precursor de fórmula (VIII), en donde Y representa -C(=O)H o $-C(=O)CH_3$, con éster de ácido fosfónico tal como $(C_1-C_3$-alcoxi)2-P(=O)-L-C(=O)O-RE, en donde L representa un conector adecuado para la formación de un grupo X' como se define para la fórmula (IX), por ejemplo $-C(CH_3)(H)-$, en presencia de una base tal como hidruro de sodio o n-butilitio (véanse por ejemplo los protocolos de las preparaciones de los intermediarios 72a y 75a en la sección Experimental más adelante),

alquilación de un grupo hidroxilo o carboxilo, por reacción de un precursor de fórmula (VIII), en donde Y representa -OH, $-CH_2OH$, $-CH_2C(=O)OH$, con un haluro de fórmula RE-LG, en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, y en donde RE designa a un C_1-C_6-alquilo o un grupo bencilo, en presencia de una base adecuada, por métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte (véanse por ejemplo los protocolos de las preparaciones de los intermediarios 39a, 43a y 49a en la sección Experimental más adelante

Dichos derivados de nitrobenceno de fórmula (IX) se reducen luego a las anilinas de fórmula (II) por métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte, en donde dichos métodos abarcan el uso de hidrogenación catalizada por paladio, usando hidrógeno elemental o fuentes

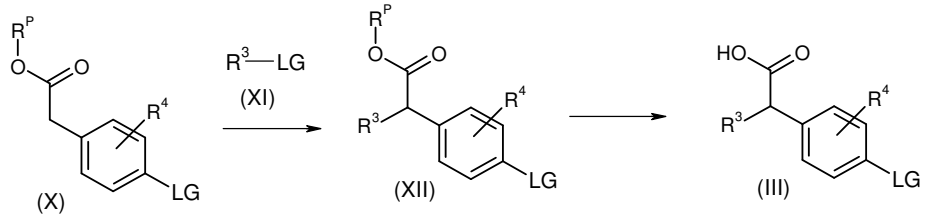
alternativas de hidrógeno tales como formiato de amonio, o usando cloruro de estaño (II) por ejemplo en etanol como solvente, o polvo de zinc o hierro en polvo en presencia de ácido acético. Los intermediarios que contienen enlaces dobles se reducen a sus productos saturados por métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte, por ejemplo mediante el uso de hidrogenación catalizada por paladio.



Esquema 3: Preparación de derivados de anilina de fórmula (II) a partir de los precursores de fórmula (VIII)

Los derivados de ácido fenilacético sustituido de fórmula (III) son bien conocidos para las personas con experiencia en el arte y se pueden preparar de acuerdo al Esquema 4, por ejemplo por reacción de los fenilacetatos de alquilo de fórmula (X), en donde R^4 es como se define en la fórmula (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo o iodo, y en donde RP designa a un grupo C_1-C_3-alquilo, con un compuesto de fórmula (XI), en donde R^3 es como se define en la fórmula (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo o iodo, para dar

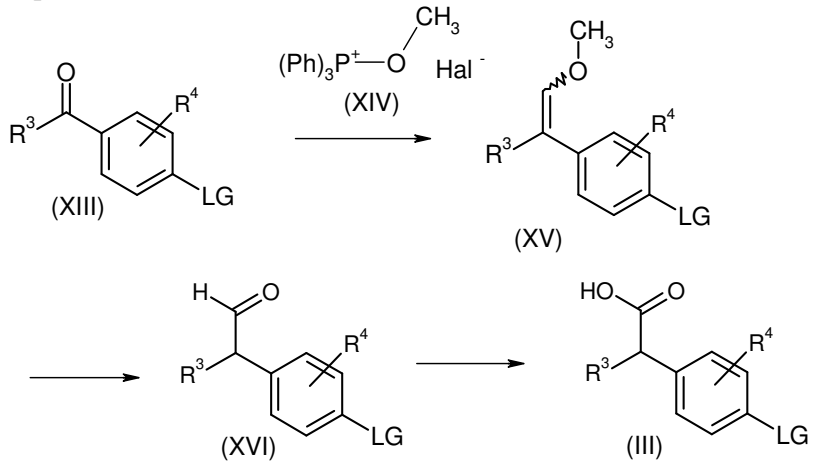
los ésteres de fórmula (XII) que subsiguientemente se hidrolizan usando métodos bien conocidos para las personas con experiencia en el arte, preferiblemente por hidrólisis básica usando un hidróxido de metal alcalino, preferiblemente hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, en un alcohol alifático acuoso de fórmula C_1-C_3-alquil-OH, para dar los derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III).



Esquema 4: Preparación de derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III) a partir de fenilacetatos de alquilo de fórmula (X)

Como alternativa, y como se muestra en el Esquema 5, dichos derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III) también se pueden preparar a partir de cetonas de fórmula (XIII), en donde R^3 y R^4 son como se define en la fórmula (I), y en donde LG representa un grupo saliente como se definió previamente, preferiblemente bromo o iodo, mediante olefinación de Wittig por ejemplo usando una sal de fosfonio de fórmula (XIV), en donde Hal- representa un anión cloruro, bromuro o ioduro, y Ph significa fenilo, en presencia de una base tal como bis-(trimetilsilil)amida de

potasio, para dar un éter de enol de fórmula (XV) que subsiguientemente se somete a hidrólisis ácida por ejemplo usando ácido clorhídrico en tetrahidrofurano, para dar aldehídos de fórmula (XVI). Dichos aldehídos de fórmula (XVI) se pueden oxidar para dar derivados de ácido fenilacético de fórmula (III), por ejemplo mediante el uso de clorito de sodio como oxidante en presencia de 2-metil-2-buteno y fosfato diácido de sodio acuoso.



Esquema 5: Preparación de derivados de ácido fenilacético sustituidos de fórmula (III) a partir de cetonas de fórmula (XIII)

Los compuestos de fórmula general (I) son quirales y contienen por lo menos un estereocentro en el carbono que porta el grupo R^3. La separación de esos enantiómeros es posible por cromatografía quiral. Los estereoisómeros de los intermediarios quirales (IV), (VI) y (VII) también se pueden separar por cromatografía quiral. Los enantiómeros de los intermediarios quirales de fórmula (III) se pueden separar

por separación por sales diasteroisoméricas usando una base quiral, por ejemplo 2-phenetilamina.

El material de partida que se requiere para llevar a cabo las secuencias de síntesis que se describen en los Esquemas 3, 4 y 5, o sea los compuestos de fórmulas (VIII), (X), (XI), (XIII) y (XIV), son bien conocidos para las personas con experiencia en el arte y tienen una fácil disponibilidad comercial.

A. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Los ejemplos de experimentos de prueba que se describen en la presente sirven para ilustrar la presente invención, y la invención no se limita a los ejemplos dados.

La siguiente tabla lista las abreviaturas que se usan en este párrafo, y en la sección de ejemplos.

Abreviatura	
(+/-)-BINAP	(+/-)-(1,1'-Binaftaleno-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)
DCM	Diclorometano
DIPEA	N-Etil-N-isopropilpropan-2-amina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EE	Acetato de etilo
HATU	Hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilen]-N-

	metilmetanaminio
HCl	Ácido clorhídrico
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
K_2CO_3	Carbonato de potasio
M	Molar
$MgSO_4$	Sulfato de magnesio
min	Minuto(s)
N	Normal
Na_2CO_3	Carbonato de sodio
$NaHCO_3$	Bicarbonato de sodio
NaOH	Hidróxido de sodio
Na_2SO_4	Sulfato de sodio
NH_4Cl	Cloruro de sodio
RMN	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear
RT	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
sat.	Saturado
TBAI	Ioduro de tetra-N-butilamonio
tBu	Tert-butilo
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

Métodos de HPLC

HPLC Analítica, método 1:

Sistema, Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; *Columna:* Chiralpak ID 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 37,5°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 2:

Sistema, Dionex: Bomba 680, ASI 100, UVD 170U; *Columna:* Chiralpak AD-H 5 µm 150x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Analítica, método 3:

Sistema, Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; *Columna:* Chiralpak ID-3 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 4:

Sistema, Agilent: 1260/ Agilent 1290; *Columna:* Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 5:

Sistema, Agilent: 1200; *Columna:* Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 6:

Sistema, Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; *Columna:* Chiralpak IE 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 7:

Sistema, Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona;

Columna: Chiralpak IA 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 8:

Sistema, Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; *Columna:* Chiralpak IB 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 9:

Sistema, Agilent: 1200; *Columna:* Chiralpak ID 3 µm 150x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 10:

Sistema, Agilent: 1260 AS, MWD, Aurora SFC-Modul; *Columna:* Chiralpak IA 5 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 37,5°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 11:

Sistema, Agilent: 1260/ Agilent 1290; *Columna:* Chiralpak IC 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 12:

Sistema, Agilent: 1260/ Agilent 1290; *Columna:* Chiralpak ID 3 µm 100x4,6 mm; *Temperatura:* 25°C; *Detección:* DAD 254 nm.

HPLC Analítica, método 13:

Sistema, Waters Acquity UPLC-MS: Manipulador de Solvente Binario, Manipulador de Muestras/Organizador, Manipulador de Columna, PDA, ELSD, SQD 3001; *Columna:*

Acquity BEH C18 1,7 µm 2,1x50 mm; *Temperatura:* 60°C; *Inyección:* 2 µL; *Detección:* DAD rango de barrido 210-400 nm, MS ESI+ rango de barrido 170-800 m/z; *Solvente:* A = H2O + 0,1% de HCOOH, B = Acetonitrilo; *Flujo:* 0,8 mL/min; Gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B

HPLC Preparativa, método 1:

Sistema, Sepiatec: Prep SFC100; *Columna:* Chiralpak ID 5 µm 250x20 mm; *Temperatura:* 40°C, *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 2:

Sistema, Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba, DLA, MWD, Prep FC; *Columna:* Chiralpak AD-H 5 µm 250x30 mm; *Temperatura:* RT; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 3:

Sistema, 2x Labomatic Pumpe HD-3000, SD3000, Labomatic AS-3000, Knauer DAD 2600, Labomatic Labcol Vario 4000 Plus; *Columna:* Chiralpak ID 5 µm 250x50 mm; *Temperatura:* RT; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 4:

Sistema, Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba, DLA, MWD; *Columna:* Chiralpak IA 5 µm 250x30 mm; *Temperatura:* RT; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 5:

Sistema, Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba, DLA, MWD; *Columna:* Chiralpak IB 5 µm 250x30 mm; *Temperatura:* RT; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 6:

Sistema, Agilent: Prep 1200, 2xPrep Bomba, DLA, MWD; *Columna:* Chiralpak IE 5 µm 250x20 mm; *Temperatura:* RT; *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 7:

Sistema, Sepiatec: Prep SFC100; *Columna:* Chiralpak ID 5 µm 250x30 mm; *Temperatura:* 40°C, *Detección:* UV 254 nm.

HPLC Preparativa, método 8:

Sistema, Sepiatec: Prep SFC100; *Columna:* Chiralpak IA 5 µm 250x20 mm; *Temperatura:* 40°C, *Detección:* UV 254 nm.

Determinación de configuración absoluta por medidas de VCD

La determinación se hizo como contratación de servicios de Biotools, 17546 Bee Line Hwy • Jupiter, FL • 33458.

Determinación de configuración, método 1:

Sistema, ChiralIR2X con Dual PEM; *Solvente:* DMSO-d6; *Tiempo de adquisición*: 20 h; *Concentración*: 7,8 mL/0.2mL; *Longitud de paso* 100 µM; *Versión Guassiana:* Gaussian 09; *nivel de teoría DFT:* B3LYP/6-31G(d).

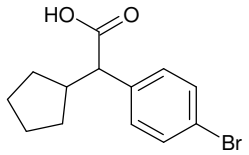
Los nombres químicos de los ejemplos e intermediarios se establecieron cabo usando el programa ACD de ACD/Labs (Name Batch versión 12.01)

Los tiempos de reacción se especifican explícitamente en los protocolos de la sección experimental, o bien las

reacciones se corrieron hasta estado completo. Las reacciones químicas se monitorearon y se juzgó su estado completo usando métodos bien conocidos para las personas con experiencia en el arte, tales como cromatografía de capa delgada, por ejemplo en placas recubiertas de gel de sílice, o por métodos de LC/MS (por ejemplo HPLC analítica, método 13).

Los materiales de partida para los compuestos de fórmula general (I) se sintetizaron de la siguiente manera:

Intermediario 1: ácido (R/S) (4-bromofenil)-(ciclopentil)acético



Paso 1.1: (R/S) (4-bromofenil)(ciclopentil)acetato de etilo

Una solución de 25g de (4-bromofenil)acetato de etilo en 100 ml de DMF se agregó por goteo a 13,8 g de tert-butilato de potasio en 150 ml de DMF a 0°C y se agitó durante otros 30 min a 0°C. Luego se agregaron 18,4 g de bromociclopentano por goteo a 0°C y la mezcla de reacción se agitó hasta completarse la reacción. La mezcla se agregó sobre agua, se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 35,6 g, usado sin purificación adicional en el siguiente

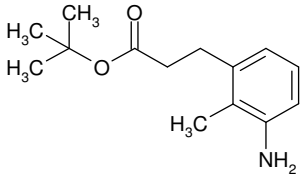
paso.

Paso 1.2: ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclopentil)-acético

Se agregaron 571 ml de NaOH 2N a 35,6 g de (R/S) (4-bromofenil)(ciclopentil)acetato de etilo en 775 ml de etanol. La reacción se calentó bajo reflujo hasta completarse la conversión. La mezcla se diluyó con agua, se ajustó hasta pH 1-2 usando ácido clorhídrico diluido y se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 29,4 g.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, 1 H) 1,12 - 1,70 (m, 6 H) 1,82 (d, 1 H) 2,39 (d, 1 H) 3,25 (d, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,59 (m, 2 H) 11,92 - 12,76 (m, 1 H).

Intermediario 2: 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 2.1: (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de tert-butilo

Se agregaron 201 ml de acrilato de tert-butilo a 100 g de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno, 28,2 g de tri-2-tolilfosfina, 10,4 g de acetato de paladio(II) y 322 ml de TEA en 2 l de DMF. La mezcla se agitó durante la noche a

125°C. La mezcla de reacción se agitó en solución saturada de NH_4Cl, se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (hexano/EE 9:1). Rendimiento: 123 g.

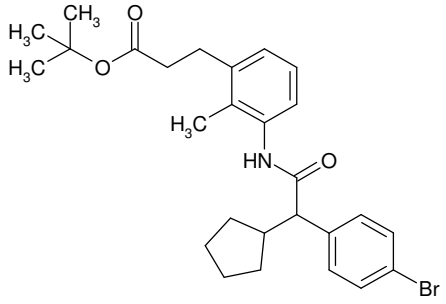
^{1}H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,55 (d, 9 H) 2,50 (s, 3 H) 6,30 (d, 1 H) 7,29 – 7,40 (m, 1 H) 7,72 (dd, 8,01 Hz, 2 H) 7,88 (d, 1 H).

Paso 2.2: 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

Se agregaron 25 g de paladio/ carbón (10%) a una solución de 121 g de (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de tert-butilo en 1,2 l de etanol y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, la torta de filtrado se lavó con etanol y la solución resultante se evaporó hasta sequedad. Rendimiento: 99 g.

^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 2,13 (s, 3 H) 2,43 – 2,54 (m, 2 H) 2,87 – 2,99 (m, 2 H) 6,57 – 6,70 (m, 2 H) 6,96 (t, 1 H).

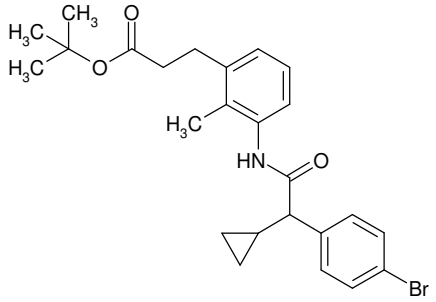
Intermediario 3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Se agregaron 53,3 g de HATU y 67 ml de DIPEA a 30 g del intermediario 2 y 39,7 g del intermediario 1 en 150 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó hasta completarse la conversión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó en 500 mL de agua, se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH_4Cl y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE). Rendimiento: 43 g.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,88 – 1,05 (m, 1 H) 1,27 – 1,42 (m, 12 H) 1,43 – 1,74 (m, 3 H) 1,76 – 1,91 (m, 1 H) 1,99 (s, 3 H) 2,37 – 2,46 (m, 2 H) 2,53 – 2,62 (m, 1 H) 2,79 (t, 2 H) 3,47 (d, 1 H) 6,95 – 7,08 (m, 3 H) 7,38 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 9,53 (s, 1 H).

Intermediario 4: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopropil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 4.1: (E/Z)- 2-(4-Bromofenil)-2-ciclopropilvinilmetiléter

A una solución de 6,85 g de cloruro de (metoximetil)-(trifenil)fosfonio en 40 ml de THF a 0°C se agregaron 40 ml de solución de bis-(trimetilsilil)amida de potasio en tolueno 0,5 M y se agitó durante 1,5 horas a temperatura ambiente y luego se agregó 3,0 g de (4-bromfenil)-(ciclopropil)metanona en 10 ml de THF. La mezcla de reacción se agitó hasta completarse la conversión a temperatura ambiente, se enfrió hasta 0°C, se detuvo con 100 mL de agua y se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material crudo se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE). Rendimiento: 3,37 g como una mezcla de isómeros E/Z.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,31 – 0,40 (m, 2x2 H) 0,66 – 0,77 (m, 2x2 H) 1,43 – 1,59 (m, 2x1 H) 3,66 (s, 2x3 H) 6,35 & 6,54 (je ein d, je 1 H) 7,20 – 7,31 (m, 2x1 H) 7,42 – 7,52 (m, 2x2 H) 7,63 – 7,68 (m, 2x1 H).

Paso 4.2: (R/S) (4-Bromofenil)(ciclopropil)-acetaldehído

A una solución de 3,37 g de (E/Z)- 2-(4-bromofenil)-2-ciclopropilvinilmetiléter en 50 ml de THF se agregaron 6 ml de ácido clorhídrico 6 M. La mezcla de reacción se sometió a reflujo hasta completarse la conversión, se enfrió a temperatura ambiente, se detuvo con agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material crudo se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE). Rendimiento: 2,8 g.

Paso 4.3: ácido (R/S) (4-Bromofenil)(ciclopropil)-acético

A una solución de 2,8 g del aldehído mencionado precedentemente en THF a 0°C se agregaron 19,6 ml de 2-metil-2-buteno, 24,2 ml de fosfato diácido de sodio monohidrato 10% y 13,1 ml de clorito de sodio 25% y se agitó hasta completarse la conversión a 0°C. A 0°C se agregaron 9,8 ml de tiosulfato de sodio 10% helado y se agitó durante otros 30 min. La mezcla de reacción se extrajo con EE, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. Rendimiento: 3,72 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

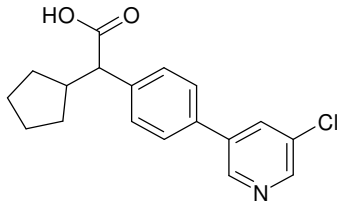
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,06 – 0,19 (m, 1 H)

0,26 – 0,49 (m, 2 H) 0,51 – 0,67 (m, 1 H) 1,25 – 1,36 (m, 1 H) 2,81 (m, 1 H) 7,27 – 7,37 (m, 2 H) 7,48 – 7,58 (m, 2 H) 12,42 (br. s., 1 H).

Paso 4.4: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopropil)-acetil]amino}-2-metilfenilo) propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 839 mg del intermediario 2 con 1,0 g de ácido (R/S) (4-bromofenil)-(ciclopropil)acético dio 2,25 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermediario 5: ácido (R/S) [4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acético

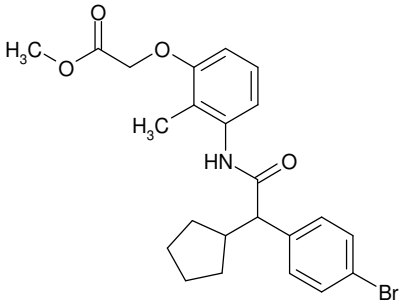


Análogamente a las condiciones de acoplamiento del ejemplo 1 se calentaron 4,5 g del intermediario 1 y 3,0 g de ácido (5-clorpiridin-3-il)borónico bajo reflujo hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se trató con agua, se acidificó hasta un valor de pH de 3 y se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material crudo se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE). Rendimiento: 3,2 g.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,91 – 1,08 (m, 1 H)

1,21 – 1,69 (m, 6 H) 1,79 – 1,94 (m, 1 H) 7,46 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,86 (d, 1 H) 12,09 – 12,67 (m, 1 H).

Intermediario 6: (R/S) (3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)acetato de metilo



Paso 6.1: (2-metil-3-nitrofenoxi)acetato de metilo

A una solución de 2,0 g de 2-metil-3-nitrofenol en 12 ml de DMF, se agregaron 3,61 g de K_2CO_3, 7,24 g de TBAI y 1,72 ml de cloroacetato de metilo y se agitó hasta completarse la conversión a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con agua, se extrajo con EE, las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE). Rendimiento: 2,09 g.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 4,96 (s, 2 H) 7,27 (s, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,48 (d, J=0,76 Hz, 1 H).

Paso 6.2: (3-amino-2-metilfenoxi)acetato de metilo

Se agregaron 2,45 g de paladio/ carbón (10%) a una

solución de 2,09 g de (2-metil-3-nitrofenoxi)acetato de metilo en metanol y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, la torta de filtrado se lavó con metanol y la solución resultante se evaporó hasta secar. Rendimiento: 1,87 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

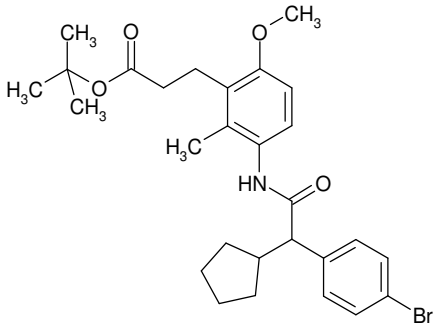
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,94 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 4,67 (s, 2 H) 4,83 (s, 2 H) 6,05 (d, 1 H) 6,29 (d, 1 H) 6,72 – 6,82 (m, 1 H).

Paso 6.3: (R/S) (3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenoxi)acetato de metilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 2,98 g del intermediario 1 con 1,87 g la anilina mencionada precedentemente dio 2,13 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 – 1,03 (m, 1 H) 1,30 – 1,71 (m, 6 H) 1,78 – 1,89 (m, 1 H) 1,96 (s, 3 H) 2,53 – 2,61 (m, 1 H) 3,44 – 3,51 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,79 (s, 2 H) 6,66 – 6,72 (m, 1 H) 6,80 – 6,87 (m, 1 H) 7,00 – 7,09 (m, 1 H) 7,33 – 7,42 (m, 2 H) 7,50 – 7,55 (m, 2 H) 9,49 – 9,57 (m, 1 H).

Intermediario 7: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-6-metoxi-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 7.1: (2E)-3-(6-metoxi-2-metil-3-nitrofenil)-acrilato de tert-butilo

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Heck descritas en el paso 2.1, la reacción de 2,52 g de una mezcla que contenía de 2-bromo-1-metoxi-3-metil-4-nitrobenceno y 1-bromo-2-metoxi-4-metil-5-nitrobenceno con 13,4 g de acrilato de tert-butilo y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 1,13 g del compuesto del título junto con 393 mg de (2E)-3-(2-metoxi-4-metil-5-nitrofenil)acrilato de tert-butilo.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 3,93 (s, 3 H) 6,35 (d, 1 H) 7,15 (d, 1 H) 7,60 (d, 1 H) 7,98 (d, 1 H).

Paso 7.2: 3-(3-amino-6-metoxi-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

Análogamente a las condiciones de hidrogenación descritas en el paso 2.2, la reacción de 1,13 g de (2E)-3-(6-metoxi-2-metil-3-nitrofenil)acrilato de tert-butilo en metanol/ THF (100 ml, 1:1) dio 950 mg del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el

siguiente paso.

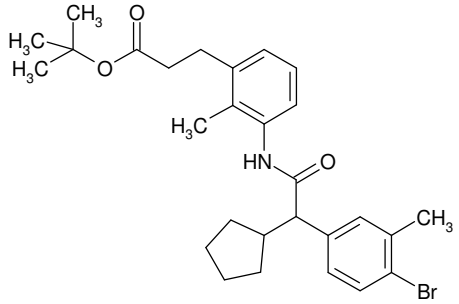
^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 1,98 (s, 3 H) 2,23 (dd, 2 H) 2,77 (dd, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,31 (s, 2 H) 6,43 – 6,52 (m, 1 H) 6,52 – 6,61 (m, 1 H).

Paso 7.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-6-metoxi-2-metilfenilo) propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 1,0 g de 3-(3-amino-6-metoxi-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo y 1,17 g del intermediario 1 y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,46 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,89 – 1,03 (m, 1 H) 1,36 – 1,71 (m, 15 H) 1,76 – 1,90 (m, 1 H) 1,96 (s, 3 H) 2,19 – 2,31 (m, 2 H) 2,54 – 2,62 (m, 1 H) 2,74 – 2,84 (m, 2 H) 3,41 (d, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 6,75 (d, 1 H) 6,92 (d, 1 H) 7,36 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 9,42 (s, 1 H).

Intermediario 8: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-metilfenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 8.1: (R/S) (4-bromo-3-metilfenil)(ciclopentil)-acetato de metilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 1,48 g de (4-bromo-3-metilfenil)acetato de metilo con 2,17 g de bromociclopentano dio 2,04 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 8.2: ácido (R/S) (4-bromo-3-metilfenil)-(ciclopentil)acético

Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, la reacción de 2,03 g de (R/S) (4-bromo-3-metilfenil)(ciclopentil)acetato de metilo en metanol dio 1,84 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 - 1,02 (m, 1 H) 1,56 (m, 6 H) 1,76 - 1,89 (m, 1 H) 2,32 (s, 3 H) 2,35 - 2,46 (m, 1 H) 3,20 (d, 1 H) 7,10 (d, 1 H) 7,30 (d, 1 H) 7,51 (d, 1 H) 12,19 - 12,53 (m, 1 H).

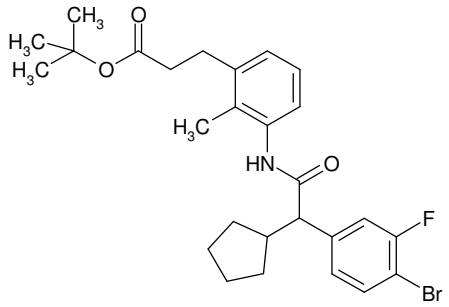
Paso 8.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-metilfenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenilo) propanoato de

tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 1,83 g de ácido (R/S) (4-bromo-3-metilfenil)(ciclopentil)acético con 1,59 g del intermediario 2 y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 2,41 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 – 1,74 (m, 16 H) 1,78 – 1,89 (m, 1 H) 1,97 – 2,02 (m, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,42 (t, 2 H) 2,53 – 2,61 (m, 1 H) 2,76 – 2,83 (m, 2 H) 3,42 (d, 1 H) 6,94 – 7,07 (m, 3 H) 7,15 – 7,22 (m, 1 H) 7,39 (d, 1 H) 7,52 (d, 1 H) 9,48 (s, 1 H).

Intermediario 9: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 9.1: (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)-acetato de etilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 2 g de (4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo con 1,37 g de bromociclopentano y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando

gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 2,39 g del compuesto del título.

Paso 9.2: ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acético

Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, la reacción de 2,39 g de (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetato de etilo en etanol dio 2,35 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

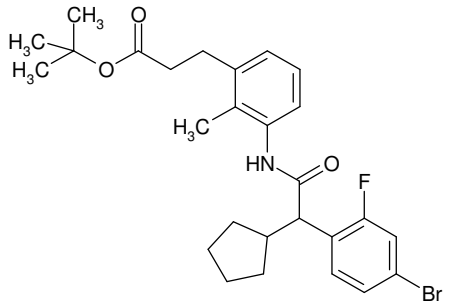
Paso 9.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenilo) propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 2 g de ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acético con 1,42 g del intermediario 2 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 2,44 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 - 1,06 (m, 1 H) 1,32 - 1,72 (m, 15 H) 1,76 - 1,90 (m, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 2,42 (t, 2 H) 2,52 - 2,61 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,51 (d, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 7,21 (dd, 1 H) 7,39 (dd, 1 H) 7,67 (t, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Intermediario 10: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-

propanoato de tert-butilo



Paso 10.1: (R/S) (4-bromo-2-fluorofenil)(ciclopentil)-acetato de etilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 2 g de (4-bromo-2-fluorofenil)acetato de etilo con 1,37 g de bromociclopentano y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 2,17 g del compuesto del título.

Paso 10.2: ácido (R/S) (4-bromo-2-fluorofenil)-(ciclopentil)acético

Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, la reacción de 2,17 g de (R/S) (4-bromo-2-fluorofenil)(ciclopentil)acetato de etilo en etanol dio 2,15 g del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

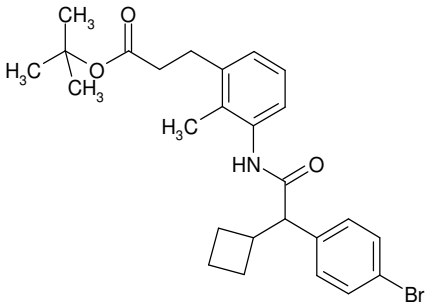
Paso 10.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 2 g de

ácido (R/S) (4-bromo-2-fluorofenil)(ciclopentil)acético con 1,42 g del intermediario 2 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 2,42 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,07 (m, 1 H) 1,34 – 1,62 (m, 14 H) 1,65 – 1,76 (m, 1 H) 1,78 – 1,90 (m, 1 H) 2,01 (s, 3 H) 2,43 (t, 2 H) 2,52 – 2,58 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,83 (d, 1 H) 6,97 – 7,08 (m, 3 H) 7,41 (dd, 1 H) 7,53 (dd, 1 H) 7,58 – 7,66 (m, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

Intermediario 11: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 11.1: (R/S) (4-bromofenil)(ciclobutil)acetato de etilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 1 g de (4-bromofenil)acetato de etilo con 666 mg de bromociclobutano y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,06 g del

compuesto del título.

Paso 11.2: ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclobutil)-acético

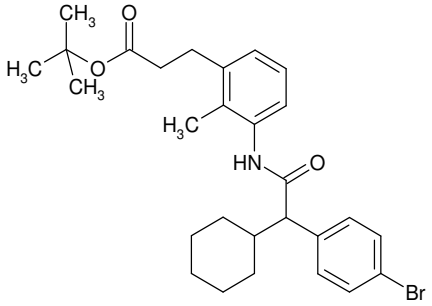
Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, la reacción de 1,06 g de (R/S) (4-bromofenil)(ciclobutil)acetato de etilo en etanol dio 800 mg del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Paso 11.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclobutil)-acetil]amino}-2-metilfenilo) propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 800 mg de ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclobutil)acético con 636 mg del intermediario 2 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 700 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 – 1,41 (m, 9 H) 1,51 – 1,63 (m, 1 H) 1,75 – 1,91 (m, 4 H) 2,00 (s, 3 H) 2,05 – 2,16 (m, 1 H) 2,42 (t, 2 H) 2,75 – 2,84 (m, 2 H) 2,91 – 3,03 (m, 1 H) 3,73 (d, 1 H) 6,96 – 7,06 (m, 3 H) 7,33 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 9,55 (s, 1 H).

Intermediario 12: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclohexil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Paso 12.1: (R/S) (4-bromofenil)(ciclohexil)acetato de etilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 1 g de (4-bromofenil)acetato de etilo con 805 mg de bromociclohexano y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 610 mg del compuesto del título.

Paso 12.2: ácido (R/S) (4-Bromofenil)(ciclohexil)-acético

Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, la saponificación de 600 mg de (R/S) (4-bromofenil)(ciclohexil)acetato de etilo en etanol dio 506 mg del compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

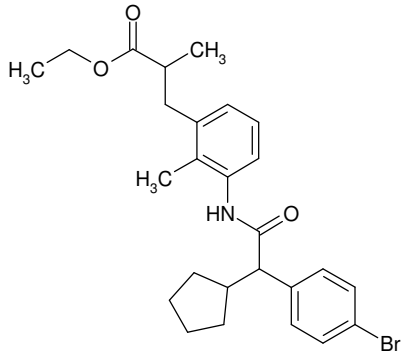
Paso 12.3: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclohexil)-acetil]amino}-2-metilfenilo) propanoato de tert-butilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 506 mg de ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclohexil)acético con 366 mg del intermediario 2 a 60°C y la purificación consecutiva

mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 410 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,66 – 0,89 (m, 1 H) 1,00 – 1,30 (m, 5 H) 1,32 – 1,40 (m, 9 H) 1,58 (m, 2 H) 1,68 – 1,78 (m, 1 H) 1,80 – 1,91 (m, 1 H) 1,93 – 2,07 (m, 4 H) 2,36 – 2,46 (m, 2 H) 2,74 – 2,85 (m, 2 H) 3,43 (d, 1 H) 6,95 – 7,05 (m, 3 H) 7,34 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 9,53 (s, 1 H).

Intermediario 13: (2R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo



Paso 13.1: (2E)-2-metil-3-(2-metil-3-nitrofenil)-acrilato de etilo

A una solución de 1 g de 2-metil-3-nitrobenzaldehído y 1,44g de 2-(dietoxifosforil)propanoato de etilo en DMF a 0°C se agregaron 266 mg de hidruro de sodio (60%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión, se agregó agua y la mezcla se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EE, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material

resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (hexano/EE). Rendimiento: 958 mg.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (t, 3 H) 1,82 (d, 3 H) 2,30 (s, 3 H) 4,23 (q, 2 H) 7,44 – 7,58 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 7,87 (dd, 1 H).

Paso 13.2: (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo

Análogamente a las condiciones de hidrogenación descritas en el paso 2.2, la hidrogenación de 958 mg de (2E)-2-metil-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de etilo en metanol/ THF (2:1) y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 790 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,07 (d, 3 H) 1,08 – 1,14 (t, 3 H) 1,96 (s, 3 H) 2,53 – 2,64 (m, 2 H) 2,79 – 2,92 (m, 1 H) 4,00 (q, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 6,31 (d, 1 H) 6,48 (d, 1 H) 6,71 – 6,81 (m, 1 H).

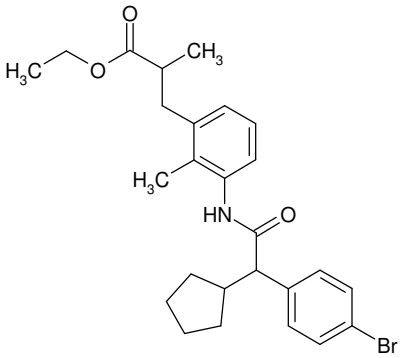
Paso 13.3: (2R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 790 mg de (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo con 1,11 g del intermediario 1 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,68 g del compuesto del

título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 – 1,00 (m, 1 H) 1,04 – 1,12 (m, 6 H) 1,30 – 1,70 (m, 6 H) 1,78 – 1,90 (m, 1 H) 1,99 (d, 3 H) 2,54 – 2,68 (m, 3 H) 2,83 – 2,94 (m, 1 H) 3,46 (d, 1 H) 3,94 – 4,02 (m, 2 H) 6,93 (d, 1 H) 6,99 – 7,05 (m, 2 H) 7,38 (d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 9,52 (s, 1 H).

Intermediario 13-1: 3-(3-{[2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo, diasterómero 1



Paso 13-1.1: (+)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo

Análogamente a las condiciones de hidrogenación descritas en el paso 2.2, la hidrogenación de 1,67 g de (2E)-2-metil-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de etilo en THF a 25 bar y 50 °C dio 1,54 g de (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo que se separó en sus dos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50ml/min; solución: 1,54g en 15ml de DCM / etanol; volumen de inyección: 30 x 0,5 ml)

para dar 585 mg de (+)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo (Rt: 5,6-6,4 min) junto con 545 mg del enantiómero (-) correspondiente.

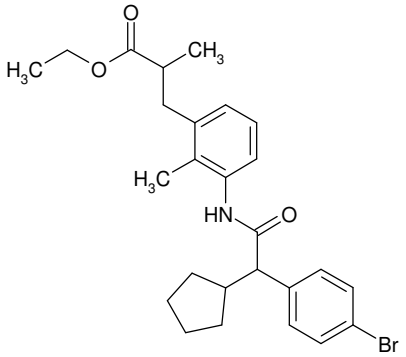
HPLC analítica, método 3: solvente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1,0 ml/min; solución: 1,0 mg/ml de etanol/ metanol (1:1), volumen de inyección: 5 µl; Rt: 3,04 min

Rotación óptica: +56,9° (a 589 nm, 20°C, 7,6 mg/ml de metanol).

Paso 13-1.2: 3-(3-{[2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo, diasterómero 1

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 585 mg de (+)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo con 898 mg del intermediario 1 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 630 mg del compuesto del título.

Intermediario 13-2: 3-(3-{[2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo, diasterómero 2



Paso 13-2.1: (-)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo

Análogamente a las condiciones de hidrogenación descritas en el paso 2.2, la hidrogenación de 1,67 g de (2E)-2-metil-3-(2-metil-3-nitrofenil)acrilato de etilo en THF a 25 bar y 50 °C dio 1,54 g de (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo que se separó en sus dos enantiómeros usando HPLC preparativa quiral (método 2) para dar 545 mg de (-)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo (Rt: 4,9-5,4 min) junto con 585mg del enantiómero (+) correspondiente.

HPLC analítica, método 3: Rt: 2,58 min

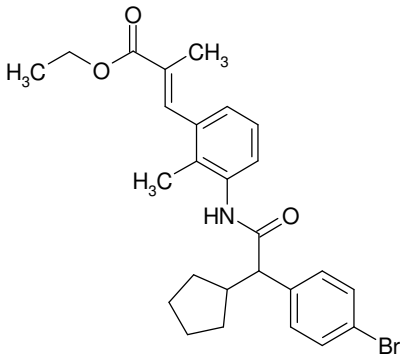
Rotación óptica: -70,9° (a 589 nm, 20°C, 5,4 mg/ml de metanol).

Paso 13-2.2: 3-(3-{[2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo, diasterómero 2

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 540 mg de (-)3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilpropanoato de etilo con 829 mg del intermediario 1 a 60°C y la purificación

consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,04 g del compuesto del título.

Intermediario 14: (2E)-3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilacrilato de etilo



Paso 14.1: (2E)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilacrilato de etilo

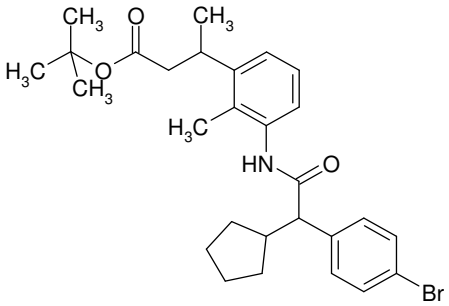
Se agregaron 272 mg de paladio/ carbón (10%) a una solución de 6,37 g de (2E)-2-metil-3-(2-metil-3-nitrofenil)-acrilato de etilo en 100 ml de THF y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, la torta de filtrado se lavó con THF, la solución resultante se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,67 g del compuesto del título como el componente mayoritario de una mezcla de compuestos.

Paso 14.2: (2E)-3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-

acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilacrilato de etilo

Análogamente al intermediario 3, la reacción de 2,1 g de (2E)-3-(3-amino-2-metilfenil)-2-metilacrilato de etilo con 2,96 g del intermediario 1 a 60°C y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,1 g del compuesto del título como el componente mayoritario de una mezcla de compuestos.

Intermediario 15: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-butanoato de tert-butilo



Paso 15.1: 1-(2-metil-3-nitrofenil)etanona N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo

Se trataron 8,2 g de 1-bromo-2-metil-3-nitrobenceno y 2,12 g de diclorobis(trifenilfosfin)paladio(II) en 100 ml de 1,4-dioxano con 13,4 ml de tributil(1-etoxivinil)estannano y se agitó a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se trató con 20 ml de ácido clorhídrico 2N y se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se ajustó a pH ~8 con 6 ml de una solución de NaOH (preparada a partir de 5 g de cloruro de sodio, 30 g de hidróxido de sodio, 90

mL de agua), se extrajo con EE, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 4,85 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 7,56 (t, *J*=7,96 Hz, 1 H) 7,98 (dd, *J*=7,83, 2,78 Hz, 2 H).

Paso 15.2: (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)but-2-enoato de tert-butilo

A una solución de 4,85 g de 1-(2-metil-3-nitrofenil)-etanona y 6,83 g de (dietoxifosforil)acetato de tert-butilo en 97 ml de DMF a 0°C se agregó 1,19 g de hidruro de sodio (60%). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se diluyó con EE, se agregó agua y la mezcla se agitó durante otros 30 min a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con EE, se lavó con agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (hexano/EE) para dar 4,46 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (s, 9 H) 2,08 (d, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 6,00 (d, 1 H) 7,29 – 7,36 (m, 1 H) 7,39 – 7,48 (m, 1 H) 7,80 (dd, 1 H).

Paso 15.3: (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de

tert-butilo

Se agregaron 1,72 g de paladio/ carbón (10%) a una solución de 4,4 g de (2E)-3-(2-metil-3-nitrofenil)but-2-enoato de tert-butilo en 238 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, la torta de filtrado se lavó con metanol y la solución resultante se evaporó hasta secar para dar 3,75 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 (d, 3 H) 1,30 (s, 9 H) 2,01 (s, 3 H) 2,39 (dd, 2 H) 3,33 – 3,40 (m, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 6,41 – 6,49 (m, 2 H) 6,79 – 6,85 (m, 1 H).

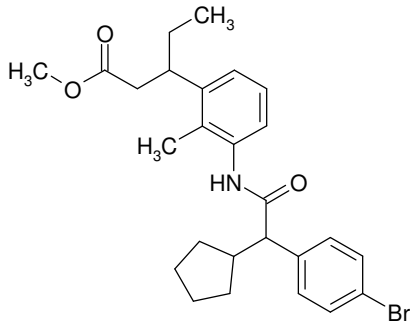
Paso 15.4: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)butanoato de tert-butilo

Se agregaron 5,45 g de HATU y 6,8 ml de DIPEA a 3,25 g de (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de tert-butilo y 4,06 g del intermediario 1 en 15 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó hasta secar, se agregó agua y DCM, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo cuatro veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de Na_2CO_3 y agua, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice

(gradiente: hexano/EE) para dar 2,54 g del intermediario 15.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 – 1,02 (m, 1 H) 1,12 (t, 3 H) 1,26 (d, 9 H) 1,33 – 1,73 (m, 6 H) 1,78 – 1,89 (m, 1 H) 2,04 (d, 3 H) 2,44 – 2,48 (m, 2 H) 3,35 – 3,41 (m, 1 H) 3,43 – 3,49 (m, 1 H) 6,93 – 7,01 (m, 1 H) 7,04 – 7,10 (m, 2 H) 7,38 (d, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 9,53 (d, 1 H).

Intermediario 16: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-pentanoato de metilo



Paso 16.1: (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)pentanoato de metilo

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón. Se trataron 206 mg de (+/-)-BINAP y 72 mg de dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) con 2,6 ml de THF y se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se agregó a una mezcla de 1,11 g de (2E)-pent-2-enoato de metilo, 2,5 g de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 656 mg de hidróxido de potasio en polvo y 1,41 g de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en 40 ml de THF y se agitó a 60°C durante 14 horas. Se

agregó agua, la mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase orgánica se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 820 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, 3 H) 1,42 – 1,63 (m, 2 H) 2,01 (s, 3 H) 2,54 – 2,63 (m, 1 H) 3,21 – 3,30 (m, 1 H) 3,50 (s, 3 H) 4,69 (s, 2 H) 6,41 (d, 1 H) 6,44 – 6,49 (m, 1 H) 6,83 (t, 1 H).

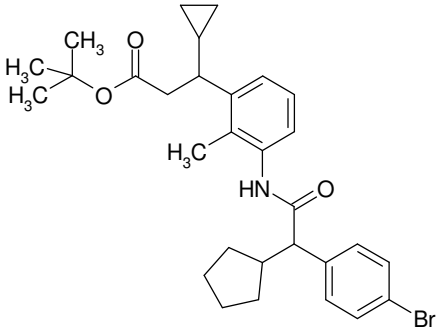
Paso 16.2: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoato de metilo

Se agregaron 2,26 g de HATU y 3,18 ml de DIPEA a 822 mg de (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)pentanoato de metilo y 1,58 g del intermediario 1 en 12 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,56 g del intermediario 16.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,62 – 0,74 (m, 3 H) 0,91 – 1,05 (m, 1 H) 1,28 – 1,70 (m, 8 H) 1,77 – 1,90 (m, 1 H) 2,04 (d, 3 H) 2,55 – 2,66 (m, 2 H) 3,21 – 3,30 (m, 1 H) 3,47 (d, 3 H) 6,94 – 7,01 (m, 1 H) 7,02 – 7,13 (m, 2 H) 7,38

(d, 2 H) 7,53 (d, 2 H) 9,54 (s, 1 H).

Intermediario 17: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoato de tert-butilo



Paso 17.1: (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoato de tert-butilo

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón. Se trataron 189 mg de (+/-)-BINAP y 66 mg de dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) con 2,5 ml de THF y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se agregó a una mezcla de 1,5 g de (2E)-3-ciclopropilacrilato de tert-butilo, 2,3 g de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 600 mg de hidróxido de potasio en polvo y 1,28 g de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en 40 ml de THF y se agitó a 60°C durante 16 horas. Se agregó agua y EE y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con EE y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,57 g

del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,08 – 0,03 (m, 1 H) 0,11 – 0,22 (m, 1 H) 0,22 – 0,33 (m, 1 H) 0,40 – 0,52 (m, 1 H) 0,95 – 1,08 (m, 1 H) 1,26 (s, 9 H) 1,96 (s, 3 H) 2,61 – 2,70 (m, 1 H) 4,69 (s, 2 H) 6,43 – 6,49 (m, 1 H) 6,50 – 6,57 (m, 1 H) 6,78 – 6,87 (m, 1 H).

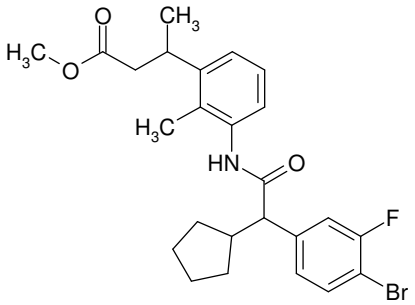
Paso 17.2: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoato de tert-butilo

Se agregaron 1,16 g de HATU y 1,55 ml de DIPEA a 577 mg de (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoato de metilo tert-butilo y 809 mg del intermediario 1 en 6,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se trató con agua, se extrajo con EE. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de $NaHCO_3$, agua y salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 520 mg del intermediario 17.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,06 – 0,04 (m, 1 H) 0,12 – 0,21 (m, 1 H) 0,23 – 0,33 (m, 1 H) 0,43 – 0,52 (m, 1 H) 0,96 – 1,09 (m, 2 H) 1,23 (d, 9 H) 1,40 (s, 6 H) 1,79 – 1,88 (m, 1 H) 1,97 – 1,99 (m, 3 H) 2,55 (m, 2 H) 2,64 – 2,71 (m, 1 H) 3,45 (d, 1 H) 6,94 – 7,03 (m, 1 H) 7,05 – 7,12 (m,

1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,38 (dd, 2 H) 7,52 (dd, 2 H) 9,49 (d, 1 H).

Intermediario 18: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-butanoato de metilo



Paso 18.1: (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de metilo

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de argón. Se trataron 410 mg de (+/-)-BINAP y 143 mg de dímero cloro(1,5-ciclooctadien)rodio(I) con 4,4 ml de THF y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Esta solución se agregó a una mezcla de 2,32 g de (2E)-but-2-enoato de metilo, 4,51 g de 2-metil-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina, 1,3 mg de hidróxido de potasio en polvo y 2,79 g de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano en 66 ml de THF y se agitó a 60°C durante 16 horas. Se agregó ácido acético, agua y EE y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo tres veces con EE y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de

sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,7 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, 3 H) 2,00 (s, 3 H) 2,54 (dd, 1 H) 3,37 – 3,44 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 4,71 (s, 2 H) 6,40 – 6,51 (m, 2 H) 6,83 (s, 1 H).

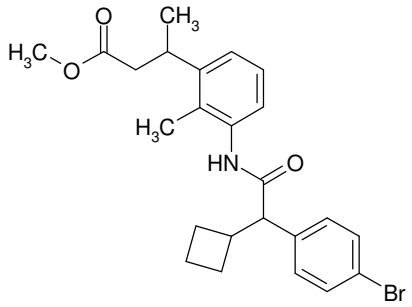
Paso 18.2: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-butanoato de metilo

Se agregaron 1,57 g de HATU y 2,4 ml de DIPEA a 628 mg de (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de metilo y 830 mg de ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)-acético (preparado en el paso 9.2) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se trató con agua y EE y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EE tres veces y las fases orgánicas combinadas se evaporaron hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 990 mg del intermediario 18.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,05 (m, 1 H) 1,11 – 1,16 (m, 3 H) 1,31 – 1,72 (m, 6 H) 1,79 – 1,89 (m, 1 H) 2,05 (d, 3 H) 2,59 (m, 2 H) 3,39 – 3,47 (m, 1 H) 3,52 (d, 3 H) 6,95 – 7,03 (m, 1 H) 7,09 (d, 2 H) 7,18 – 7,25 (m, 1 H) 7,35 – 7,43 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Intermediario 19: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-

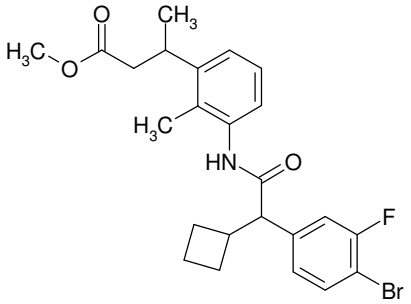
bromofenil)-2-ciclobutilacetil]amino}-2-metilfenil)butanoato de metilo



Se agregaron 1,79 g de HATU y 2,73 ml de DIPEA a 715 mg de (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de metilo (preparado en el paso 18.1) y 843 mg de ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclobutil)acético (preparado en el paso 11.2) en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 horas y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 1,13 g del intermediario 19.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 - 1,15 (m, 3 H) 1,52 - 1,61 (m, 1 H) 1,76 - 1,91 (m, 4 H) 2,05 (d, 3 H) 2,11 (m, 1 H) 2,59 (ddd, 2 H) 2,92 - 3,03 (m, 1 H) 3,38 - 3,48 (m, 1 H) 3,51 (d, 3 H) 3,73 (d, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 9,54 (s, 1 H).

Intermediario 20: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-ciclobutilacetil]amino}-2-metilfenil)-butanoato de metilo



Paso 20.1: (2R/S)-(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)-acetato de etilo

Análogamente a las condiciones de alquilación descritas en el paso 1.1, la reacción de 2,0 g de (4-bromo-3-fluorofenil)acetato de etilo con 1,24 g de bromociclobutano y la purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 1,69 g del compuesto del título.

Paso 20.2: ácido (R/S) (4-Bromo-3-fluorofenil)-(ciclobutil)acético

Análogamente a las condiciones de saponificación descritas en el paso 1.2, se trataron 1,69 g de (2R/S)-(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetato de etilo con 6,7 g de NaOH (32%) en etanol/ agua (30 ml/ 10 ml) para dar, después de la cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE), 600 mg del compuesto del título.

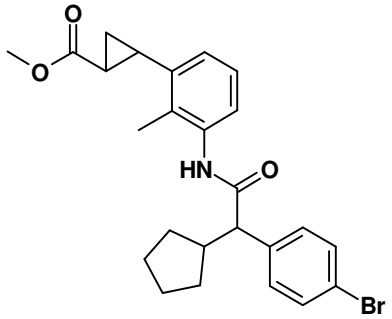
^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,46 – 1,63 (m, 1 H) 1,65 – 1,89 (m, 4 H) 2,03 – 2,14 (m, 1 H) 2,73 – 2,90 (m, 1 H) 3,61 (d, 1 H) 7,10 (dd, 1 H) 7,29 (dd, 1 H) 7,58 – 7,70 (m, 1 H) 12,28 – 12,63 (m, 1 H).

Paso 20.3: (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-(4-bromo-3-fluorofenil)-2-ciclobutilacetil]amino}-2-metilfenil)-butanoato de metilo

Se agregaron 1,19 g de HATU y 1,82 ml de DIPEA a 476 mg de (3R/S)-3-(3-amino-2-metilfenil)butanoato de metilo (preparado en el paso 18.1) y 600 mg de ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acético en 20 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó a 75°C durante 16 horas y se evaporó hasta secar. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) para dar 640 mg del intermediario 20.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (m, 3 H) 1,55 – 1,64 (m, 1 H) 1,78 – 1,91 (m, 4 H) 2,03 – 2,08 (d, 3 H) 2,08 – 2,15 (m, 1 H) 2,56 – 2,62 (m, 2 H) 2,93 (s, 1 H) 3,39 – 3,47 (m, 2 H) 3,52 (d, 3 H) 3,78 (d, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 7,07 – 7,12 (m, 2 H) 7,18 (dd, 1 H) 7,35 (dd, 1 H) 7,67 (t, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Intermediario 21: 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato de metilo

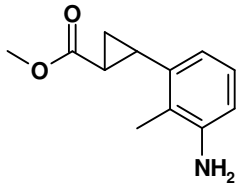


Se hicieron reaccionar 310 mg (529 µmol) de 2-(3-

amino-2-metilfenil)ciclopropancarboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 22, con el intermediario 1 análogamente al intermediario 3 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 187 mg (75%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,98 (1H), 1,24-1,93 (11H), 2,06 (3H), 2,40 (1H), 3,47 (1H), 3,66 (3H), 6,92 (1H), 7,01-7,22 (2H), 7,38 (2H), 7,53 (2H), 9,60 (1H) ppm.

Intermediario 22: 2-(3-amino-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo



Paso 22.1: (2E)-3-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilfenil}prop-2-enoato de metilo

Se transformaron 2,0 g (6989 µmol) de (3-bromo-2-metilfenil)carbamato de tert-butilo con prop-2-enoato de metilo análogamente al intermediario 2, paso 2.1 para dar 3,01 g del compuesto del título crudo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,44 (9H), 2,21 (3H), 3,73 (3H), 6,46 (1H), 7,18-7,22 (1H), 7,27-7,34 (1H), 7,50 (1H), 7,90 (1H), 7,94 (1H), 8,68 (1H) ppm.

Paso 22.2: 2-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilfenil}ciclopropancarboxilato de metilo

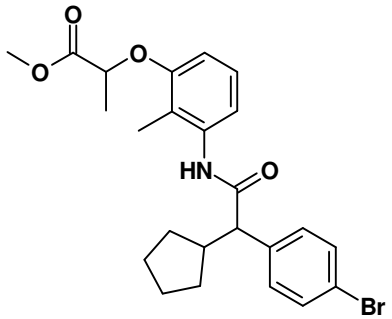
A una solución agitada de 3,07 g (13,94 mmol) de ioduro de trimetilsulfoxonio en 20 ml de DMSO se agregaron 1,98 g (13,76 mmol) de hidruro de sodio a temperatura ambiente. Luego de 1h, se agregaron 2,9 g (6,97 mmol) de (2E)-3-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilfenil}prop-2-enoato de metilo y la mezcla se calentó a 100°C durante 2h, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 486 mg (23%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,36-1,47 (11H), 1,58-1,77 (1H), 2,15 (3H), 2,40 (1H), 3,66 (3H), 6,86 (1H), 7,05 (1H), 7,13 (1H), 8,57 (1H)ppm.

Paso 22.3: 2-(3-amino-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo

Se agitaron 241 mg (552 µmol) de 2-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilfenil}ciclopropancarboxilato de metilo durante 3 h a temperatura ambiente en 20 mL de TFA/DCM 1:1 para dar, luego de la evaporación, 294 mg del compuesto del título crudo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

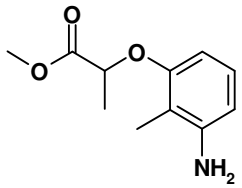
Intermediario 23: 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenoxi)propanoato de metilo



Se hicieron reaccionar 5 g (23,9 mmol) de (R/S) 2-(3-amino-2-metilfenoxi)propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 24, con el intermediario 1 análogamente al intermediario 3 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 7,42 g (65%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,88-1,04 (1H), 1,22-1,41 (2H), 1,41-1,69 (6H), 1,73-1,88 (1H), 1,94 (3H), 2,57 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (3H), 4,92 (1H), 6,62 (1H), 6,83 (1H), 7,02 (1H), 7,37 (2H), 7,52 (2H), 9,53 (1H) ppm.

Intermediario 24: (R/S) 2-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)propanoato de metilo



Paso 24.1: (R/S) 2-(2-metil-3-nitrofenoxi)propanoato de metilo

Se hicieron reaccionar 14,95 g (97,6 mmol) de 2-metil-3-nitrofenol con 2-cloropropanoato de metilo análogamente al

intermediario 6, paso 6.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 19,66 g (84%) del compuesto del título.

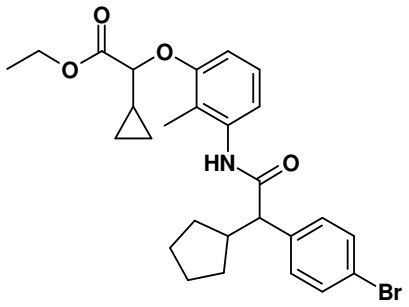
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,56 (3H), 2,29 (3H), 3,68 (3H), 5,15 (1H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 7,43-7,51 (1H) ppm.

Paso 24.2: (R/S) 2-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-metilfenil}ciclopropancarboxilato de metilo

Se transformaron 18,6 g (77,9 mmol) de 2-(2-metil-3-nitrofenoxi)propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 24.1, análogamente al intermediario 6, paso 6.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,1 g (98%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,49 (3H), 1,94 (3H), 3,66 (3H), 4,78 (1H), 4,87 (2H), 6,01 (1H), 6,29 (1H), 6,74-6,96 (1H) ppm.

Intermediario 25: 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenoxi)propanoato de metilo

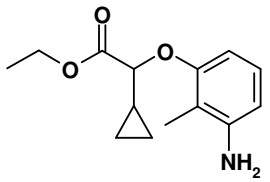


Se hicieron reaccionar 2,5 g (10 mmol) de (R/S) (3-amino-2-metilfenoxi)(ciclopropil)acetato de etilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 26, con el

intermediario 1 análogamente al intermediario 3 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3,26 g (63%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,53 (2H), 0,61 (2H), 0,97 (1H), 1,15 (3H), 1,21-1,42 (4H), 1,44-1,71 (4H), 1,84 (1H), 1,97 (3H), 2,58 (1H), 3,48 (1H), 4,08-4,19 (2H), 4,31 (1H), 6,56 (1H), 6,84 (1H), 7,01 (1H), 7,38 (2H), 7,53 (2H), 9,53 (1H) ppm.

Intermediario 26: (R/S) 2-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)propanoato de metilo



Paso 26.1: (R/S) ciclopropil(2-metil-3-nitrofenoxi)-acetato de etilo

Se hicieron reaccionar 3,45 g (22,5 mmol) de 2-metil-3-nitrofenol con bromo(ciclopropil)acetato de etilo análogamente al intermediario 6, paso 6.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 6,11 g (97%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,52-0,59 (2H), 0,60-0,67 (2H), 1,15 (3H), 1,36 (1H), 2,30 (3H), 4,09-4,19 (2H), 4,54 (1H), 7,11 (1H), 7,34 (1H), 7,46 (1H) ppm.

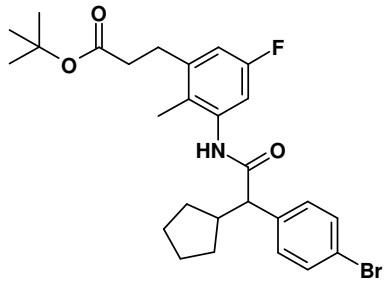
Paso 26.2: (R/S) 2-{3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-2-

metilfenil}ciclopropancarboxilato de metilo

Se transformaron 6,1 g (21,9 mmol) de ciclopropil(2-metil-3-nitrofenoxi)acetato de etilo, que se preparó de acuerdo con el paso 26.1, análogamente al intermediario 6, paso 6.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 5,4 g (99%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 0,46-0,62 (4H), 1,12-1,19 (3H), 1,28 (1H), 1,94 (3H), 4,06-4,20 (3H), 5,95 (1H), 6,27 (1H), 6,74 (1H) ppm.

Intermediario 27: (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

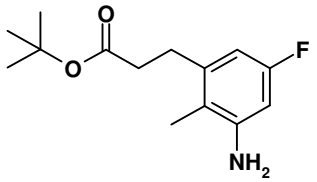


Se hicieron reaccionar 3 g (11,84 mmol) de 3-(3-amino-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 28, análogamente al intermediario 3 con ácido (4-bromofenil)(ciclopentil)-acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 1, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 4,04 g (66%) del compuesto del título crudo.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,93-1,16 (1H), 1,18-1,42 (12H), 1,44-1,71 (4H), 1,83 (1H), 1,92-2,02 (3H), 2,40-2,64 (3H),

2,80 (2H), 3,52 (1H), 6,85 (1H), 6,99 (1H), 7,35-7,45 (2H), 7,48-7,59 (2H), 9,59 (1H) ppm.

Intermediario 28: 3-(3-amino-5-fluoro-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Paso 28.1: (2E)-3-(5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de tert-butilo

Se hicieron reaccionar 9 g (38,5 mmol) de 1-bromo-5-fluoro-2-metil-3-nitrobenceno con prop-2-enoato de tert-butilo análogamente al intermediario 2, paso 2.1 para dar, después del tratamiento posterior, 15,4 g (142%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,49 (9H), 2,35 (3H), 6,59 (1H), 7,75 (1H), 7,87 (1H), 7,95 (1H) ppm.

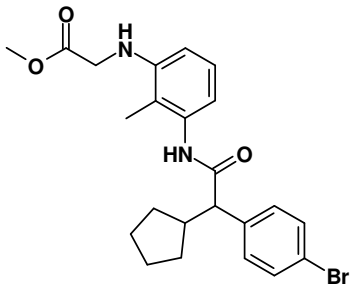
Paso 28.2: 3-(3-amino-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

Se transformaron 12,5 g (44,5 mmol) de (2E)-3-(5-fluoro-2-metil-3-nitrofenil)prop-2-enoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el paso 28.1, análogamente al intermediario 2, paso 2.2 para dar, después del tratamiento posterior, 8,3 g (73%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,39 (9H), 1,92 (3H), 2,38 (2H),

2,71 (2H), 5,1 (2H), 6,15 (1H), 6,29 (1H) ppm.

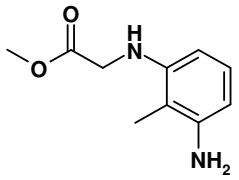
Intermediario 29: N-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)glicinato de metilo



Se hicieron reaccionar 5 g (25,7 mmol) de N-(3-amino-2-metilfenil)glicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 30, con el intermediario 1 análogamente al intermediario 3 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 9,52 g (80%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,90-1,05 (1H), 1,23 (1H), 1,25-1,40 (2H), 1,46 (1H), 1,50-1,61 (2H), 1,66 (1H), 1,77-1,87 (4H), 2,51-2,58 (1H), 3,42 (1H), 3,62 (3H), 3,92 (2H), 5,32 (1H), 6,20 (1H), 6,42 (1H), 6,89 (1H), 7,36 (2H), 7,51 (2H), 9,46 (1H) ppm.

Intermediario 30: N-(3-amino-2-metilfenil)glicinato de metilo



Paso 30.1: N-(2-metil-3-nitrofenil)glicinato de metilo

Se hicieron reaccionar 15 g (98,5 mmol) de 2-metil-3-

nitroanilina con bromoacetato de metilo análogamente al intermediario 6, paso 6.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 20,76 g (94%) del compuesto del título.

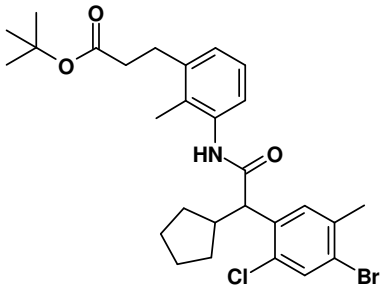
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 2,13 (3H), 4,05 (2H), 6,01 (1H), 6,67 (1H), 6,99-7,06 (1H), 7,16-7,35 (1H) ppm.

Paso 30.2: N-(3-amino-2-metilfenil)glicinato de metilo

Se transformaron 19,8 g (88,1 mmol) de N-(2-metil-3-nitrofenil)glicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 30.1, análogamente al intermediario 6, paso 6.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 16,94 g (99%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): 0,46-0,62 (4H), 1,12-1,19 (3H), 1,28 (1H), 1,94 (3H), 4,06-4,20 (3H), 5,95 (1H), 6,27 (1H), 6,74 (1H) ppm.

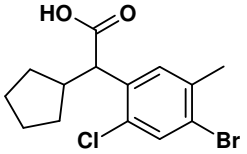
Intermediario 31: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 451 mg (1918 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al

intermediario 3 con ácido (R/S) (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 32, para dar, después del tratamiento posterior, 1490 mg (150%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermediario 32: ácido (R/S) (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)acético



Paso 32.1: (R/S) (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-(ciclopentil)acetato de metilo

Se hicieron reaccionar 2,25 g (8,1 mmol) de (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)acetato de metilo con bromociclopentano análogamente al intermediario 1, paso 1.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,42 g (86%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,83-0,99 (1H), 1,21-1,38 (2H), 1,39-1,48 (1H), 1,48-1,68 (3H), 1,72-1,91 (1H), 2,16-2,36 (3H), 2,53 (1H), 3,57 (3H), 3,84 (1H), 7,46 (1H), 7,70 (1H)-ppm.

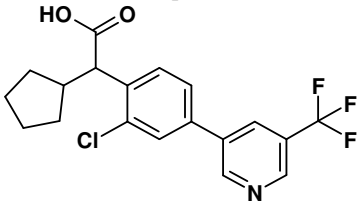
Paso 32.2: ácido (R/S) (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)-(ciclopentil)acético

Se saponificaron 2,32 g (6,7 mmol) de (R/S) (4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)acetato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 32.1, análogamente al

intermediario 1, paso 1.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,39 g (107%) del compuesto del título.

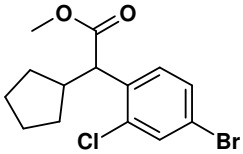
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,85-0,99 (1H), 1,21-1,67 (6H), 1,72-1,91 (1H), 2,32 (3H), 2,53 (1H), 3,73 (1H), 7,46 (1H), 7,70 (1H), 12,33 (1H) ppm.

Intermediario 33: ácido (R/S) {2-cloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}(ciclopentil)acético



Se hicieron reaccionar 60 mg (1800 µmol) de (R/S) (4-bromo-2-clorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 34, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua) y el tratamiento posterior consecutivo 87 mg (48%) del compuesto del título crudo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

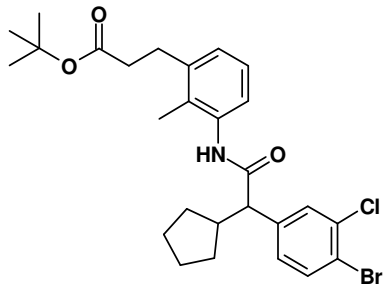
Intermediario 34: (R/S) (4-bromo-2-clorofenil)-(ciclopentil)acetato de metilo



Se hicieron reaccionar 150 mg (0,57 mmol) de (4-bromo-2-clorofenil)acetato de metilo con bromociclopentano análogamente al intermediario 1, paso 1.1 para dar, después del tratamiento posterior, 115 mg (93%) del compuesto del título.

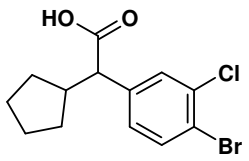
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,88-0,99 (1H), 1,22-1,38 (2H), 1,43 (1H), 1,47-1,68 (3H), 1,84 (1H), 2,51 (1H), 3,58 (3H), 3,88 (1H), 7,45 (1H), 7,56 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Intermediario 35: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-clorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 471 mg (2001 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido (R/S) (4-bromo-3-clorofenil)-(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 36, para dar, después del tratamiento posterior, 1650 mg (151%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermediario 36: ácido (R/S) (4-bromo-3-clorofenil)-(ciclopentil)acético



Paso 36.1: (R/S) (4-bromo-3-clorofenil)(ciclopentil)-acetato de metilo

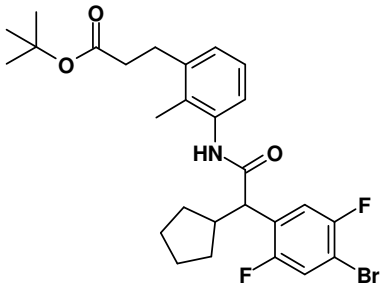
Se hicieron reaccionar 3 g (11,4 mmol) de (4-bromo-3-clorofenil)acetato de metilo con bromociclopentano análogamente al intermediario 1, paso 1.1 para dar, después del tratamiento posterior, 3,65 g (86%) del compuesto del título.

Paso 36.2: ácido (R/S) (4-bromo-3-clorofenil)-(ciclopentil)acético

Se saponificaron 3,65 g (11 mmol) de (R/S) (4-bromo-3-clorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 36.1, análogamente al intermediario 1, paso 1.2 para dar, después del tratamiento posterior, 3,7 g (105%) del compuesto del título.

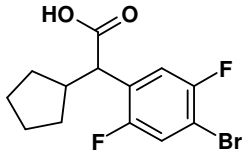
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,83-1,06 (1H), 1,14-1,35 (2H), 1,37-1,64 (4H), 1,73-1,85 (1H), 2,32-2,47 (1H), 3,58 (1H), 7,26 (1H), 7,60 (1H), 7,70 (1H), 12,26 (1H) ppm.

Intermediario 37: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 469 mg (1994 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido (R/S) (4-bromo-2,5-difluorofenil)-(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 38, para dar, después del tratamiento posterior, 1570 mg (146%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermediario 38: ácido (R/S) (4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acético



Paso 38.1: (R/S) (4-bromo-2,5-difluorofenil)-(ciclopentil)acetato de metilo

Se hicieron reaccionar 4,85 g (18,3 mmol) de (4-bromo-2,5-difluorofenil)acetato de metilo con bromociclopentano análogamente al intermediario 1, paso 1.1 para dar, después del tratamiento posterior, 6,09 g (97%) del compuesto del título.

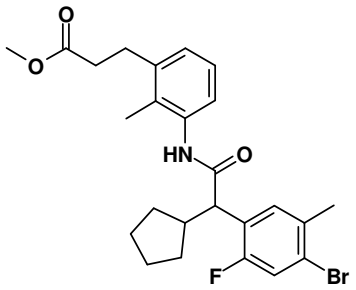
Paso 38.2: ácido (R/S) (4-bromo-2,5-difluorofenil)-

(ciclopentil)acético

Se saponificaron 6,09 g (18,3 mmol) de (4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acetato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 38.1, análogamente al intermediario 1, paso 1.2 para dar, después del tratamiento posterior, 5,7 g (98%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,93 (1H), 1,20-1,33 (1H), 1,35-1,64 (5H), 1,78-1,91 (1H), 2,38-2,49 (1H), 3,67 (1H), 7,46 (1H), 7,70 (1H), 12,53 (1H) ppm.

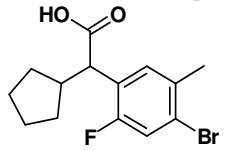
Intermediario 39: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 475 mg (2018 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido (R/S) (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 40, para dar, después del tratamiento posterior, 1630 mg (151%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

Intermediario 40: ácido (R/S) (4-bromo-2-fluoro-5-

metilfenil)(ciclopentil)acético



Paso 40.1: (R/S) (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)-(ciclopentil)acetato de metilo

Se hicieron reaccionar 4,0 g (15,3 mmol) de (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetato de metilo con bromociclopentano análogamente al intermediario 1, paso 1.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,17 g (43%) del compuesto del título.

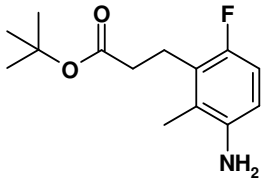
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94 (1H), 1,10-1,31 (1H), 1,34-1,63 (5H), 1,71-1,92 (1H), 2,30 (3H), 2,49 (1H), 3,58 (3H), 3,61 (1H), 7,40 (1H), 7,50 (1H) ppm.

Paso 40.2: ácido (R/S) (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)acético

Se saponificaron 2,16 g (6,56 mmol) de (4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)acetato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 40.1, análogamente al intermediario 1, paso 1.2 para dar, después del tratamiento posterior, 2,0 g (97%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,92 (1H), 1,10-1,31 (1H), 1,34-1,63 (5H), 1,71-1,92 (1H), 2,30 (3H), 2,44 (1H), 4,04 (1H), 7,40 (1H), 7,48 (1H), 12,14 (1H) ppm.

Intermediario 41: 3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Paso 41.1 (2E)-3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)prop-2-enoato de tert-butilo

Se hicieron reaccionar 4,47 g (21,9 mmol) de 3-bromo-4-fluoro-2-metilanilina con prop-2-enoato de tert-butilo análogamente al intermediario 2, paso 2.1 para dar, después del tratamiento posterior, 3,2 g (58%) del compuesto del título crudo que se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

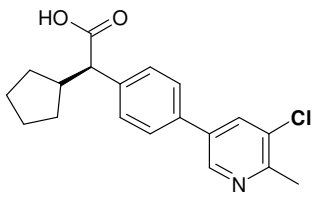
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,49 (9H), 2,09 (3H), 4,87 (2H), 6,27 (1H), 6,68 (1H), 6,85 (1H), 7,61 (1H) ppm.

Paso 41.2: 3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo

Se transformaron 3,2 g (12,7 mmol) de (2E)-3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)prop-2-enoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el paso 41.1, análogamente al intermediario 2, paso 2.2 para dar, después del tratamiento posterior, 3,1 g (97%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,36 (9H), 1,98 (3H), 2,26-2,35 (2H), 2,66-2,81 (2H), 4,69 (2H), 6,48 (1H), 6,67 (1H) ppm.

Intermediario 42: ácido (2R)-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)etanoico



Se hicieron reaccionar 4,0 g del intermediario 1 y 4,30 g de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al intermediario 5 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash, 2,54 g de ácido [4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acético racémico.

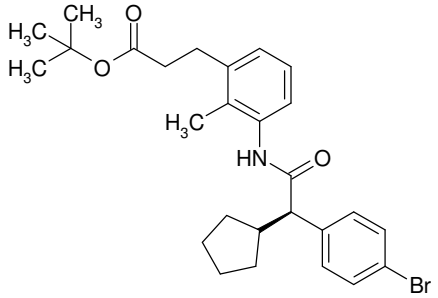
La separación de 2,54 g de ácido (R/S) [4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acético por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 30 ml/ min; solución: 2,54 g/ 25 ml de DCM/metanol 2:1, volumen de inyección: 17 x 1,5 ml) dio 0,71 g del compuesto del título (Rt: 9,3-12,7 min) junto con 0,77 g del enantiómero S (Rt: 12,7-19,6 min).

HPLC analítica, método 7: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 3,20 min [enantiómero (S): Rt: 4,98 min].

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,82-1,06 (1H), 1,13-1,38 (2H), 1,44 (1H), 1,49-1,68 (3H), 1,82-1,91 (1H), 2,47 (1H), 2,58 (3H), 3,10-3,33 (1H), 7,45 (2H), 7,71 (2H), 8,16 (1H), 8,74

(1H) ppm.

Intermediario 43-1: 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



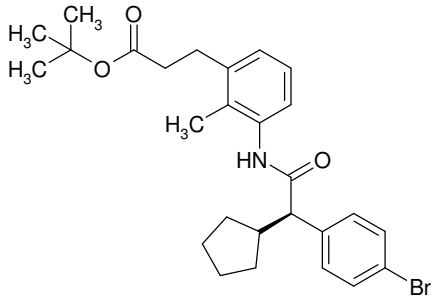
Se separaron 15,0 g de (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 3, por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: CO_2 / 2-propanol; gradiente isocrático 2-propanol 20%; velocidad de flujo: 100 ml/ min; solución: 15,0 g/ 40 ml de DCM/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 140 x 0,3 ml) para dar 4,56 g del compuesto del título (Rt: 14,0-16,5 min) junto con 4,14 g del enantiómero S (Rt: 10,0-11,0 min).

HPLC analítica, método 1: CO_2 / 2-propanol 76:24 (v/v); velocidad de flujo: 4 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 10,07 min [enantiómero (+): Rt: 6,95 min].

Rotación óptica: -42,8° (2,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

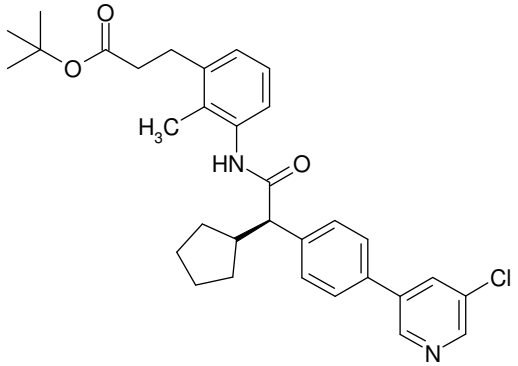
Intermediario 43-2: 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-

ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo



A una solución de 34,20 g de (145,32 mmol) 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, en DCM (430 mL) se agregaron 20,26 ml de trietilamina y 43,83 g de cloruro de (2R)-(4-bromofenil)(ciclopentil)acetoilo que se preparó de acuerdo con el intermediario 47. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para dar, después del tratamiento posterior, 72,46 g (100%) del compuesto del título.

Intermediario 44-1: 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]propanoato de tert-butilo



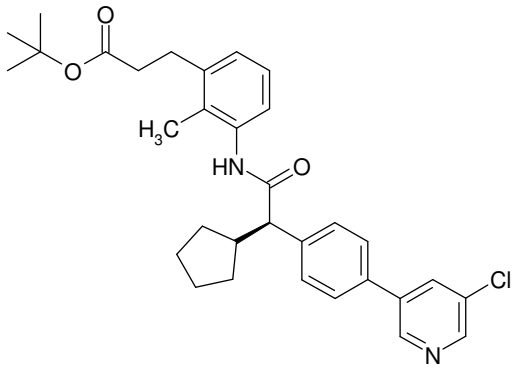
Se hicieron reaccionar 36,13 g (72,19 mmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-

metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 43, análogamente al ejemplo 16 con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico para dar, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash, (gradiente EE/hexano) 33,64 g (87%) del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97-1,20 (1H), 1,34-1,51 (12H), 1,54-1,62 (2H), 1,64-1,74 (1H), 1,87 (1H), 2,01 (3H), 2,41 (2H), 2,57-2,68 (1H), 2,79 (2H), 3,54 (1H), 6,95-7,05 (3H), 7,56 (2H), 7,76 (2H), 8,24 (1H), 8,60 (1H), 8,87 (1H), 9,52 (1H).

HPLC analítica, método 9: solvente: acetonitrilo / dietilamina 100:0,1 (v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 2:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 3,66 min [enantiómero (+): Rt: 4,48 min].

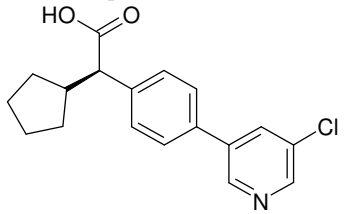
Intermediario 44-2: 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 31,58 mg (0,1 mmol) de ácido

(2R)-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 45, análogamente al intermediario 3 con 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo para dar, después del tratamiento posterior y la purificación mediante HPLC, 13 mg (24%) del compuesto del título.

Intermediario 45: ácido (2R)-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acético

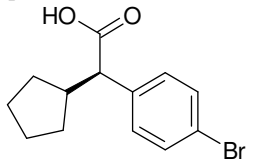


Se separaron 10 g de ácido (R/S) [4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 5, por HPLC preparativa quiral (método 8; solvente: CO_2 / metanol; gradiente isocrático metanol 35%; velocidad de flujo: 80 ml/ min; solución: 10,0 g/ 90 ml de DMSO/THF 2:1, volumen de inyección: 200 x 0,45 ml) para dar 3,40 g del compuesto del título (Rt: 4,0-5,5 min) junto con 3,70 g del enantiómero S (Rt: 6,0-9,5 min).

HPLC analítica, método 10: CO_2 / metanol 65:35 (v/v); velocidad de flujo: 4 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 2,95 min [enantiómero (S): Rt: 5,75 min].

Rotación óptica: -69,7° (10,6 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Intermediario 46: ácido (2R)-(4-bromofenil)-(ciclopentil)etanoico

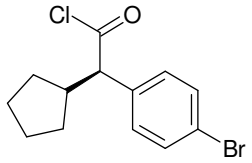


Se disolvieron 26,05 g de ácido (R/S) (4-bromofenil)-(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 1, en 240n ml de etanol y 58 mL de agua bajo agitación: Se agregaron 12,29 mL (11,71 g) de (1R)-1-feniletanamina por goteo a lo largo de 5 minutos, formando así un precipitado blanco. Después de agitar adicionalmente a 60°C durante 2 h y agitar a temperatura ambiente durante la noche, el sólido blanco se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de agua. El residuo se acidificó con 140 mL de HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó tres veces con agua, se secó y se evaporó para dar 12,47 g del compuesto del título

Rotación óptica: --58,6° (13 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

HPLC analítica, método 11: hexano/ etanol/ TFA 98:2:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 2,34 min [enantiómero (S): Rt: 2,70 min].

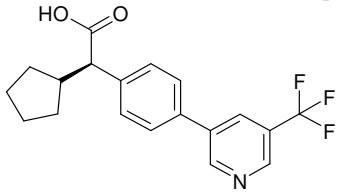
Intermediario 47 cloruro de (2R)-(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetoilo



Se agitaron 41,50 g de (146,55 mmol) de ácido (2R)-(4-bromofenil)(ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 46, en cloruro de tionilo (125 mL) durante 3 h a 100 °C para dar luego de la evaporación y la trituración y evaporación con tolueno (dos veces) consecutivas 43,8 g (99%) del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 (d, 1 H) 1,12 - 1,70 (m, 6 H) 1,82 (d, 1 H) 2,39 (d, 1 H) 3,25 (d, 1 H) 7,21 - 7,37 (m, 2 H) 7,43 - 7,59 (m, 2 H)

Intermediario 48: ácido (2R)-[4-(5-trifluormetil)-piridin-3-il)fenil](ciclopentil)etanoico



Se hicieron reaccionar 8,0 g del intermediario 1 y 9,26 g de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina análogamente al intermediario 5 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash, 6,52 g de ácido ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acético racémico.

La separación de 6,52 g de ácido (R/S) ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acético por HPLC

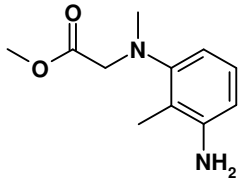
preparativa quiral (método 4; solvente: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución: 6,52 g/ 50 ml de DCM/metanol 2:1, volumen de inyección: 100 x 0,5 ml) dio 1,55 g del compuesto del título (Rt: 5,5-6,4 min) junto con 1,63 g del enantiómero S (Rt: 6,5-6,2 min).

HPLC analítica, método 7: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 2,39 min [enantiómero (S): Rt: 3,32 min].

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94-1,06 (1H), 1,21-1,37 (2H), 1,43 (1H), 1,49-1,67 (3H), 1,81-1,90 (1H), 2,51 (1H), 7,48 (2H), 7,79 (2H), 8,43 (1H), 8,92-8,96 (1H), 9,19 (1H) ppm.

Rotación óptica: -61,3° (10,7 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Intermediario 49: N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo



Paso 49.1: N-metil-N-(2-metil-3-nitrofenil)glicinato de metilo

Se hicieron reaccionar 10 g (60,2 mmol) de N,2-dimetil-3-nitroanilina con bromoacetato de metilo análogamente al intermediario 6, paso 6.1 para dar, después

del tratamiento posterior y la purificación, 13,71 g (95%) del compuesto del título.

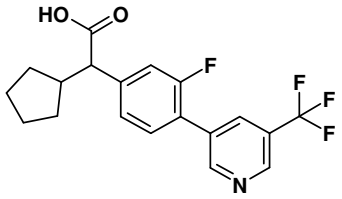
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 2,30 (3H), 2,81 (3H), 3,62 (3H), 3,87 (2H), 7,37 (1H), 7,41 (1H), 7,49 (1H) ppm.

Paso 49.2: N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo

Se transformaron 13,7 g (58 mmol) de N-metil-N-(2-metil-3-nitrofenil)glicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 49.1, análogamente al intermediario 6, paso 6.2 para dar, después del tratamiento posterior, 12,4 g (105%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,96 (3H), 2,65 (3H), 3,60 (3H), 3,63 (2H), 6,26-6,39 (2H), 6,78 (1H) ppm.

Intermediario 50: ácido (-) ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acético, enantiómero único



Se hizo reaccionar ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acético que se preparó de acuerdo con el intermediario 9, paso 9.2 y ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al intermediario 5 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación mediante cromatografía flash, ácido

ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acético racémico.

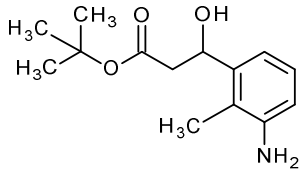
La separación de 4,86 g de ácido (R/S) ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acético por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 30 ml/ min; solución: 4,86 g/ 37 ml de DCM/metanol 2:1, volumen de inyección: 93 x 0,4 ml) dio 2,03 g del compuesto del título (Rt: 5,8-7,0 min) junto con 2,06 g del enantiómero (+) (Rt: 7,0-8,6 min).

HPLC analítica, método 7: etanol / metanol / HCOOH 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 1,70 min [enantiómero (+): Rt: 2,30 min].

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,97-1,08 (1H), 1,23-1,49 (3H), 1,49-1,67 (3H), 1,84 (1H), 2,46 (1H), 3,40 (1H), 7,32-7,39 (2H), 7,66 (1H), 8,37 (1H), 8,98-9,01 (1H), 9,06 (1H), 12,48 (1H) ppm.

Rotación óptica: -52,5° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Intermediario 51: (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-3-hidroxipropanoato de tert-butilo



Paso 51.1: bis(3-tert-butoxi-3-oxopropanoato) de magnesio

A una solución agitada de ácido 3-tert-butoxi-3-oxopropanoico (150,0 g, 1,0 eq.) en 1,5 L de THF se agregó etóxido de magnesio (128,7 g, 1,2eq.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completa la reacción, el sólido turbio blanco se filtró y el compuesto crudo se usó sin modificaciones para el siguiente paso.

Paso 51.2: 3-(2-metil-3-nitrofenil)-3-oxopropanoato de tert-butilo

A una solución agitada de ácido 2-metil-3-nitro benzoico (100,0 g, 1,0 eq.) en THF se agregó CDI (134,2 g, 1,5 eq.) y el contenido resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h, y luego se agregó bis(3-tert-butoxi-3-oxopropanoato) de magnesio (151,6 g, 1,5 eq). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completa la reacción (TLC), la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó hasta pH ~2 usando HCl concentrado, se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó en forma sucesiva con solución de HCl 1N, solución de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró bajo vacío para dar el producto crudo. La purificación del

residuo mediante cromatografía flash en columna sobre gel de sílice dio 56,0 g (36%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,31 (9H), 1,51 (1H), 2,33-2,44 (3H), 4,06 (2H), 7,46-7,62 (1H), 8,02 (2H) ppm.

Paso 51.3: (R/S) 3-hidroxi-3-(2-metil-3-nitrofenil)-propanoato de tert-butilo

A una solución del intermediario 51.2 (40,0 g, 1,0eq.) en etanol (400 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno se agregó borhidruro de sodio (4,3 g, 0,8eq) a entre -10°C y temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completa la reacción (TLC), la mezcla de reacción se concentró completamente bajo vacío, se diluyó con HCl 1N (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2X100 mL), los materiales orgánicos se lavaron con salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar el producto crudo el cual se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (malla 100-200) para dar 26,0 g (65%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,13-1,42 (9H), 2,32 (3H), 2,37-2,47 (1H), 2,52-2,71 (1H), 5,17-5,26 (1H), 5,64 (1H), 7,39-7,48 (1H), 7,67-7,80 (2H) ppm.

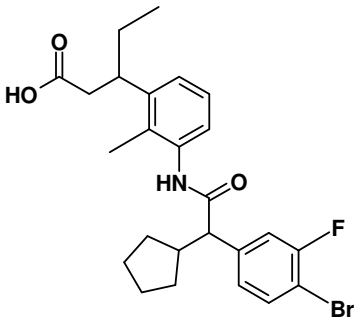
Paso 51.4: (R/S) 3-(3-amino-2-metilfenil)-3-

hidroxipropanoato de tert-butilo

A una solución del intermediario 51.3 (40,0 g, 1,0eq.) en etanol se agregó Pd/C 10%, y la mezcla se redujo bajo atmósfera de hidrógeno a 40 PSI durante 2 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Una vez completa la reacción (TLC), la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con etanol (50 mL) dos veces, luego se concentró hasta secar bajo vacío para dar 26,0 g (73%) del compuesto del título como un sólido color amarillo claro.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,37 (9H), 1,98 (3H), 2,26-2,47 (2H), 4,72 (2H), 5,05-5,17 (2H), 6,48-6,56 (1H), 6,61-6,73 (1H), 6,77-6,92 (1H) ppm.

Intermediario 52: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-pentanoico, enantiómero único



Paso 52.1: 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoato de metilo, enantiómero único

Se hizo reaccionar 1 g (4519 µmol) de (-)3-(3-amino-2-

metilfenil)pentanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 53, análogamente al intermediario 3 con ácido (-) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 54, para dar, después del tratamiento posterior, 2350 mg (105%) del compuesto del título.

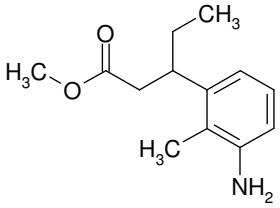
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,65-0,71 (3H), 0,93-1,03 (1H), 1,29-1,42 (2H), 1,42-1,69 (6H), 1,79-1,90 (1H), 2,03 (3H), 2,51-2,67 (3H), 3,22-3,29 (1H), 3,45-3,52 (4H), 6,97-7,11 (3H), 7,21 (1H), 7,40 (1H), 7,37 (1H), 7,66 (1H), 9,55 (1H) ppm.

Paso 52.2: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único

Se saponificaron 2,35 g (4519 µmol) de 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoato de metilo, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el paso 52.1, con 40 mL de MeOH y 24 mL de NaOH acuoso (2M) para dar, después del tratamiento posterior, 2130 mg (93%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,66-0,73 (3H), 0,94-1,05 (1H), 1,34-1,44 (2H), 1,45-1,69 (6H), 1,80-1,93 (2H), 2,04-2,09 (3H), 2,33-2,49 (1H), 2,53-2,68 (2H), 3,21-3,30 (1H), 3,51 (1H), 6,98-7,12 (3H), 7,22 (1H), 7,41 (1H), 7,68 (1H), 9,57 (1H), 11,97 (1H) ppm.

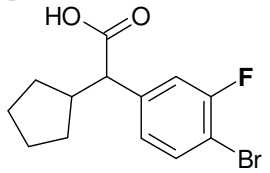
Intermediario 53: (-)3-(3-amino-2-metilfenil)-pentanoato de metilo



Se separaron 6,45 g del éster racémico **16.1** por HPLC preparativa quiral (método 5; solvente: hexano / etanol dietilamina 60:40:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución: 6450 mg/ 20 ml de DMF/MeOH 1:1; volumen de inyección: 16 x 0,75 ml) para dar 2820 mg del compuesto del título (Rt: 3,8-5,0 min) junto con 2850 mg del enantiómero (+) (Rt: 5,5-10,5 min).

HPLC analítica, método 12: solvente: hexano / etanol / dietilamina 60:40:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1,0 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de etanol/ metanol 2:1; volumen de inyección: 5,0 µl; Rt: 1,95 min (enantiómero (+) Rt: 4,94 min).

Intermediario 54: ácido (-) (4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acético



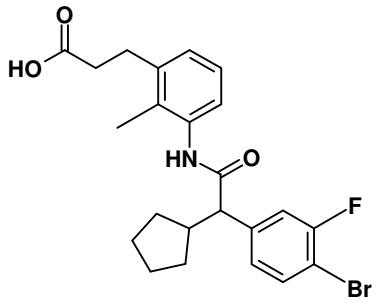
Se hicieron reaccionar 38,13 g de ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acético que se preparó de acuerdo con el intermediario 9, paso 9.2 análogamente al

intermediario 46 con 16,92 mL (16,11 g) de (1R)-1-feniletanamina para dar 11,12 g de (20,8%) del compuesto del título

Rotación óptica: -34,2° (13 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

HPLC analítica, método 11: hexano/ etanol/ TFA 98:2:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 2,01 min.

Intermediario 55: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoico, enantiómero único



Paso 55.1: 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, enantiómero único

Se hizo reaccionar 1 g (3970 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido (-) (4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el

intermediario 54, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2060 mg (94%) del compuesto del título.

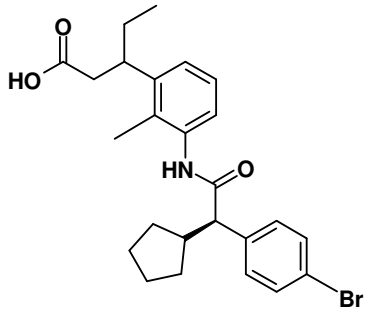
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,98 (1H), 1,25-1,42 (10H), 1,43-1,69 (4H), 1,82 (1H), 1,99 (3H), 2,41 (2H), 2,51-2,58 (1H), 2,79 (2H), 3,50 (1H), 6,96-7,06 (3H), 7,20 (1H), 7,40 (1H), 7,66 (1H), 9,54 (1H) ppm.

Paso 55.2: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único

Se hicieron reaccionar 2,06 g de (3973 µmol) de 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el paso 55.1, con 15 mL de TFA en 15 ml de DCM para dar, después del tratamiento posterior, 1810 mg (98%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94-1,06 (1H), 1,32-1,44 (2H), 1,45-1,70 (3H), 1,79-1,91 (1H), 2,01 (3H), 2,45 (2H), 2,53-2,60 (1H), 2,81 (2H), 3,53 (1H), 6,99-7,08 (3H), 7,22 (1H), 7,41 (1H), 7,68 (1H), 9,57 (1H), 12,15 (1H) ppm.

Intermediario 56: ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único



Paso 56.1: 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoato de metilo

Se hizo reaccionar 1 g (4519 µmol) de (-)3-(3-amino-2-metilfenil)pentanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 53, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-(4-bromofenil)(ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 46, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2130 mg (97%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,66-0,72 (3H), 0,97 (1H), 1,17-1,43 (2H), 1,44-1,71 (5H), 1,77-1,90 (1H), 2,02-2,09 (3H), 2,53-2,69 (3H), 3,23-3,32 (1H), 3,35-3,49 (3H), 6,98-7,12 (3H), 7,39 (2H), 7,50-7,55 (2H), 9,54 (1H) ppm.

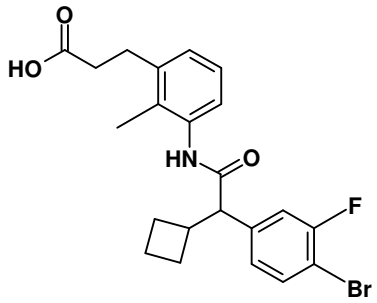
Paso 55.2: ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único

Se saponificaron 2,13 g (4379 µmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)-pentanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el paso 56.1, con 22 ml de NaOH (2M) en 40 mL de MeOH para dar,

después del tratamiento posterior, 2280 mg (107%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,66-0,73 (3H), 0,97 (1H), 1,28-1,42 (2H), 1,43-1,71 (6H), 1,80-1,93 (2H), 1,99-2,07 (3H), 2,33-2,49 (1H), 2,53-2,67 (1H), 3,25 (1H), 3,47 (1H), 6,97-7,14 (3H), 7,39 (2H), 7,53 (2H), 9,53 (1H), 11,97 (1H) ppm.

Intermediario 57: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoico, enantiómero único



Paso 57.1: 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, enantiómero único

Se hicieron reaccionar 2,24 g (9498 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido (-)-(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclobutil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 58, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 3430 mg (72%) del compuesto del título.

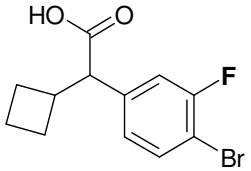
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,20-1,40 (9H), 1,50-1,70 (1H), 1,77-1,94 (4H), 1,98-2,05 (3H), 2,06-2,17 (1H), 2,43 (2H), 2,81 (2H), 2,91-3,02 (1H), 3,79 (1H), 6,98-7,08 (3H), 7,19 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 9,59 (1H) ppm.

Paso 57.2: ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único

Se hicieron reaccionar 3,43 g (6799 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el paso 57.1, con 10 mL de TFA y 200 µL de agua en 10 ml de DCM para dar, después del tratamiento posterior, 3040 mg (100%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,59 (1H), 1,75-1,92 (4H), 2,00 (3H), 2,09 (1H), 2,43 (2H), 2,51 (1H), 2,80 (2H), 2,88-3,01 (1H), 6,98-7,07 (3H), 7,17 (1H), 7,36 (1H), 7,66 (1H), 9,56 (1H) ppm.

Intermediario 58: ácido (-)(4-bromo-3-fluorofenil)-(ciclobutil)acético



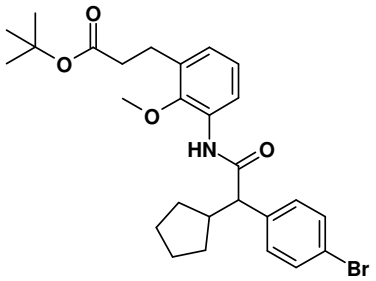
Se hicieron reaccionar 10,89 g de ácido (R/S) (4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acético que se preparó de acuerdo con el intermediario 11, paso 11.2 análogamente al

intermediario 46 con 5,069 mL (4,83 g) de (1R)-1-feniletanamina para dar 4,93 g (45%) del compuesto del título.

Rotación óptica: -50,6° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

HPLC analítica, método 4: hexano/ isopropanol/ dietilamina 95:5:0,1 (v/v/v) hasta 50:50:0,1 (v/v/v) en 10 min; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 2:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 3,04 min (otro enantiómero a 3,27 min).

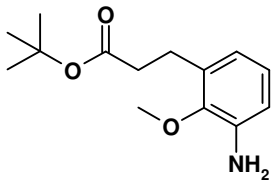
Intermediario 59: (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-propanoato de tert-butilo



Se hicieron reaccionar 225 mg (895 µmol) 3-(3-amino-2-metoxifenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 60, análogamente al intermediario 3 con ácido (R/S) (4-bromofenil)(ciclopentil)-acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 1, para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 271 mg (59%) del compuesto del título.

Intermediario 60: 3-(3-amino-2-metoxifenil)propanoato

de tert-butilo



Paso 60.1: (2E)-3-(2-metoxi-3-nitrofenil)prop-2-enoato de tert-butilo

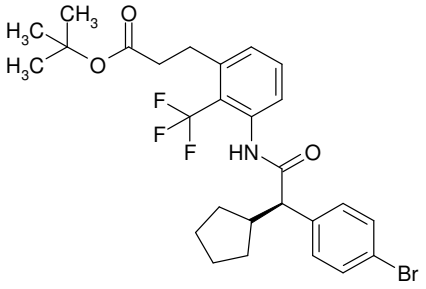
Se hizo reaccionar 1 g (4,3 mmol) de 1-bromo-2-metoxi-3-nitrobenceno con prop-2-enoato de tert-butilo análogamente al intermediario 2, paso 2.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 427 mg (30%) del compuesto del título.

Paso 60.2: 3-(3-amino-2-metoxifenil)propanoato de tert-butilo

Se transformaron 530 mg (1,9 mmol) (2E)-3-(2-metoxi-3-nitrofenil)prop-2-enoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el paso 60.1, análogamente al intermediario 2, paso 2.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 226 mg (47%) del compuesto del título.

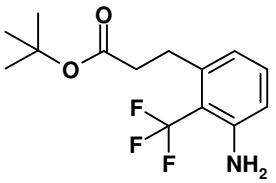
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,34 (9H), 2,40 (2H), 2,69 (3H), 3,58 (3H), 4,77 (2H), 6,31 (1H), 6,50 (1H), 6,67 (1H) ppm.

Intermediario 61: 3-[3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de tert-butilo



A una solución de 239 mg (829 mmol) de 3-[3-amino-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 62, en NMP (50 mL) se agregaron, análogamente al intermediario 43-2, 567 µL de DIPEA y 500 mg de cloruro de (2R)-(4-bromofenil)-(ciclopentil)acetoilo que se preparó de acuerdo con el intermediario 47. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente para dar, después del tratamiento posterior, 767 mg (100%) del compuesto del título.

Intermediario 62: 3-[3-amino-2-(trifluorometil)-fenil]propanoato de tert-butilo



Paso 62.1: (2E)-3-[3-nitro-2-(trifluorometil)-fenil]prop-2-enoato de tert-butilo

Se hicieron reaccionar 5 g (18,5 mmol) de 1-bromo-3-nitro-2-(trifluorometil)benceno con prop-2-enoato de tert-butilo análogamente al intermediario 2, paso 2.1 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,41 g (41%) del compuesto del título.

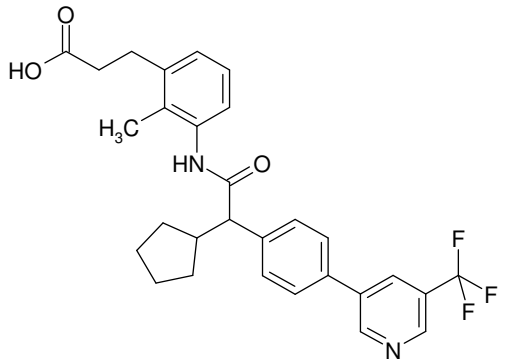
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,50 (9H), 6,67 (1H), 7,74 (1H), 7,95 (1H), 8,07 (1H), 8,23 (1H) ppm.

Paso 62.2: 3-[3-amino-2-(trifluorometil)-fenil]propanoato de tert-butilo

Se transformaron 2410 mg (7,6 mmol) de (2E)-3-[3-nitro-2-(trifluorometil)fenil]prop-2-enoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el paso 62.1, análogamente al intermediario 2, paso 2.2 para dar, después del tratamiento posterior y la purificación, 2,01 g (91%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,38 (9H), 2,38-2,49 (2H), 2,80-2,94 (2H), 5,50 (2H), 6,50 (1H), 6,70 (1H), 7,09-7,15 (1H) ppm.

Ejemplo 1: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



(R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de tert-

butilo

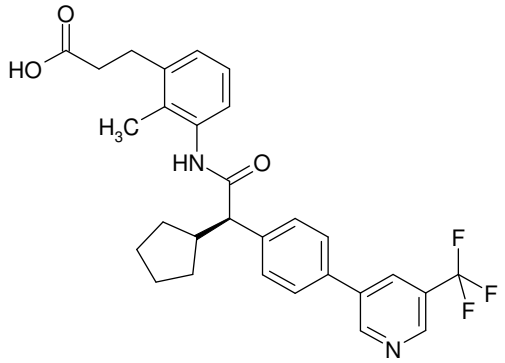
Se agregaron 24,4 mg de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocendicloropaladio(II) y 0,24 ml de solución de K_2CO_3 1M a 100 mg del intermediario 3 y 76,3 mg de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico en 2 ml de THF y se calentó bajo reflujo hasta completarse la conversión. La mezcla de reacción se evaporó hasta sequedad y el material crudo (259 mg) se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil} propanoico

A una solución de 259 mg de éster de tert-butilo en 4,4 ml de DCM se agregaron 3,5 mL de TFA y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se evaporó repetidamente hasta sequedad agregando tolueno. El material resultante se purificó mediante HPLC y resultó en 50 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 - 1,14 (m, 1 H) 1,32 - 1,79 (m, 6 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,44 (t, 2 H) 2,81 (t, 3 H) 3,56 (d, 1 H) 6,94 - 7,13 (m, 3 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 12,01 - 12,21 (m, 1 H).

Ejemplo 2: ácido (-) (R) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Se separaron 37 mg del ácido racémico **1** por HPLC preparativa quiral (método 1; solvente: CO_2 / etanol 80/20; velocidad de flujo: 80 ml/ min; solución: 37mg/ ml de DMF; volumen de inyección: 5 x 0,2 ml) para dar 11 mg del compuesto del título (Rt: 5,95 – 8,0 min) junto con 13 mg del enantiómero (+) (S) **3**.

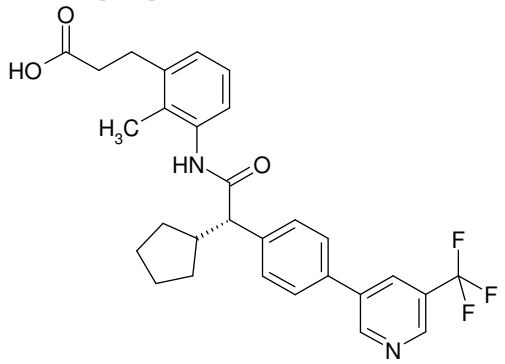
HPLC analítica, método 1: solvente: CO_2 / etanol 80/20; velocidad de flujo: 4 ml/ min; solución: 1,0 mg/ ml de etanol/ metanol; volumen de inyección: 10 µl; Rt: 4,3 min.

Rotación óptica: -42,7° (1,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

El Ejemplo 2 se sintetizó nuevamente por procedimientos alternativos usando diferentes intermediarios. La comparación de los tiempos de retención en HPLC quiral usando condiciones idénticas permitió la asignación inequívoca de la estereoquímica también a nivel del intermediario.

Ejemplo 3: ácido (+) (S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-

metilfenil}propanoico

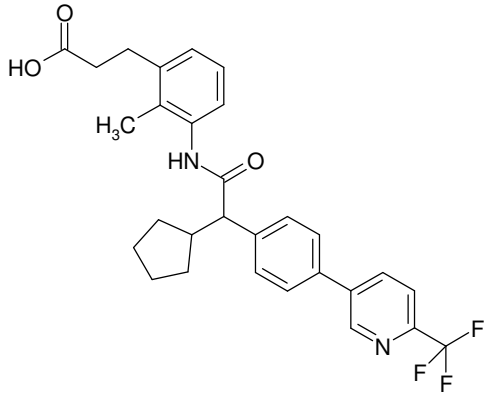


Se separaron 37 mg del ácido racémico **1** por HPLC quiral (método 1, 37mg/ ml de DMF, inyección: 5 x 0,2 ml) para dar 13 mg del compuesto del título (Rt: 3,0 min) junto con 11 mg del enantiómero (-) (R) **2**.

HPLC analítica, método 1: Rt: 3,0 min.

Rotación óptica: +21,6° (7,3 mg/ ml en $CHCl_3$, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 4: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

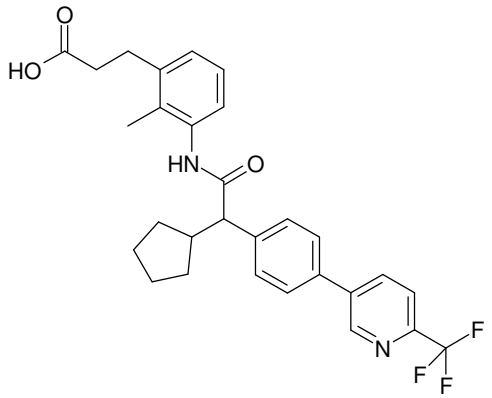


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 3 con 76,3 mg de ácido [6-(trifluorometil)-

piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 59,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 – 1,11 (m, 1 H) 1,32 – 1,80 (m, 6 H) 1,81 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,44 (t, 2 H) 2,57 – 2,72 (m, 1 H) 2,81 (t, 2 H) 3,57 (d, 1 H) 6,94 – 7,10 (m, 3 H) 7,60 (d, 2 H) 7,81 (d, 2 H) 7,97 (d, 1 H) 8,37 (dd, 1 H) 9,10 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H).

Ejemplo 5: ácido (–) 3-{3-[(ciclopentil{4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



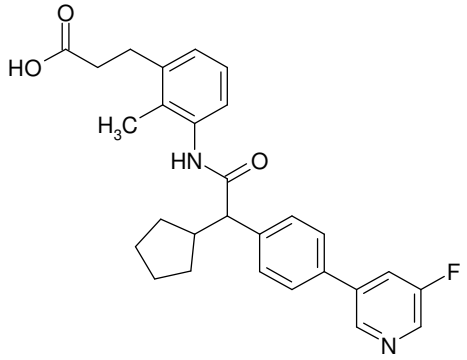
Se separaron 50 mg del ácido racémico **4** por HPLC preparativa quiral (método 1, solvente: CO_2 / etanol 65/ 35; velocidad de flujo: 4,0 mL/min; solución: 39 mg/ 1,5 ml de DMSO/ EtOH 1:2, volumen de inyección: 3 x 0,5 ml) para dar 15 mg del compuesto del título (Rt: 3,5 – 5,5 min) junto con 12 mg del enantiómero (+) (Rt: 1,5 – 2,5 min).

HPLC analítica, método 1: solvente: CO_2/ 2-propanol 65/

35; velocidad de flujo: 4,0 ml/ min; solución: 1,0 mg/ ml de etanol/ metanol; volumen de inyección: 10 µl; Rt: 3,50 min [enantiómero (+): Rt: 1,49 min].

Rotación óptica: -43,0° (4,3 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM)

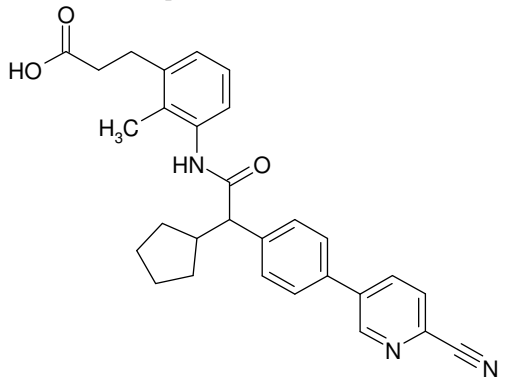
Ejemplo 6: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 3 con 42,2 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 25,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 - 1,12 (m, 1 H) 1,32 - 1,76 (m, 6 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,44 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,80 (d, 2 H) 3,55 (d, 1 H) 6,95 - 7,10 (m, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 7,98 - 8,13 (m, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H).

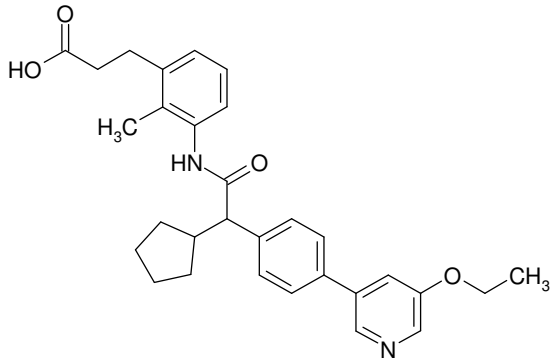
Ejemplo 7: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(6-cianopiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 3 con 110,3 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-carbonitrilo seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 45,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,07 (m, 1 H) 1,33 - 1,76 (m, 6 H) 1,80 - 1,95 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,79 (t, 2 H) 3,56 (d, 1 H) 6,92 - 7,10 (m, 3 H) 7,60 (d, , 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,12 (d, 1 H) 8,36 (dd, 1 H) 9,12 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

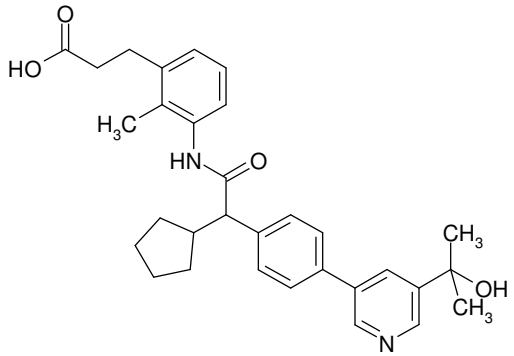
Ejemplo 8: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 120 mg del intermediario 3 con 71,7 mg de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 47,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 1 H) 1,29 - 1,77 (m, 9 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,75 - 2,88 (m, 2 H) 3,54 (d, 1 H) 4,08 - 4,29 (m, 2 H) 6,93 - 7,10 (m, 3 H) 7,47 - 7,64 (m, 3 H) 7,72 (d, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 11,37 - 12,62 (m, 1 H).

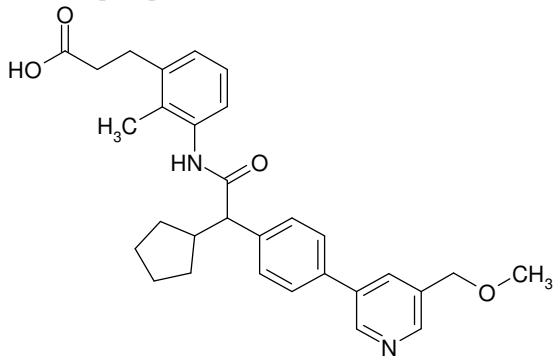
Ejemplo 9: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 120 mg del intermediario 3 con 75,7 mg de 2-[5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]propan-2-ol seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 49,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 - 1,12 (m, 1 H) 1,52 (s, 12 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,44 (t, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,81 (t, 2 H) 3,55 (d, 1 H) 5,11 - 5,51 (m, 1 H) 6,96 - 7,09 (m, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,71 (d, 2 H) 8,13 (t, 1 H) 8,69 (d, 1 H) 8,76 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,84 - 12,36 (m, 1 H).

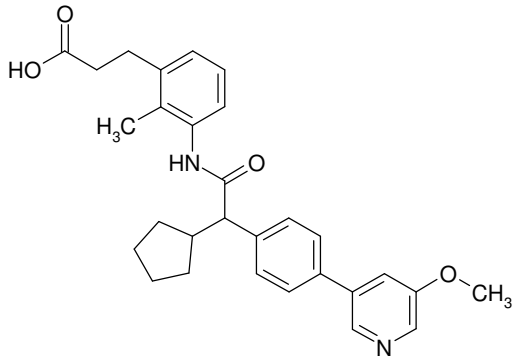
Ejemplo 10: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(metoximetil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 120 mg del intermediario 3 con 71,7 mg de 3-(metoximetil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 22,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 – 1,10 (m, 1 H) 1,37 – 1,77 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,45 (d, 2 H) 2,59 – 2,70 (m, 1 H) 2,81 (s, 2 H) 3,35 (s, 3 H) 3,49 – 3,59 (m, 1 H) 4,53 (s, 2 H) 6,96 – 7,07 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,71 (d, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 8,52 (d, 1 H) 8,83 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,98 – 12,25 (m, 1 H).

Ejemplo 11: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

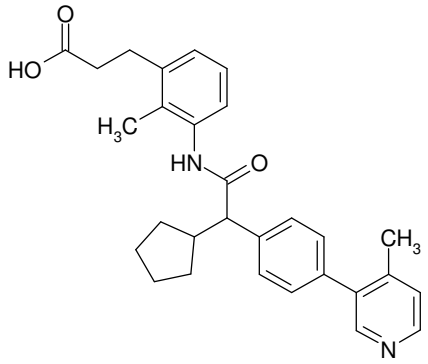


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 3 con 45,8 mg de ácido (5-metoxipiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 29,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,14 (m, 1 H) 1,36 – 1,78 (m, 6 H) 1,80 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,38 – 2,47 (m, 2 H) 2,58 – 2,70 (m, 1 H) 2,76 – 2,87 (m, 2 H) 3,54 (d, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 6,96 – 7,07 (m, 3 H) 7,55 (d, 2 H) 7,62 (dd, 1 H) 7,72 (d, 2 H) 8,27 (d, 1 H) 8,49 (d, 1 H)

9,52 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H).

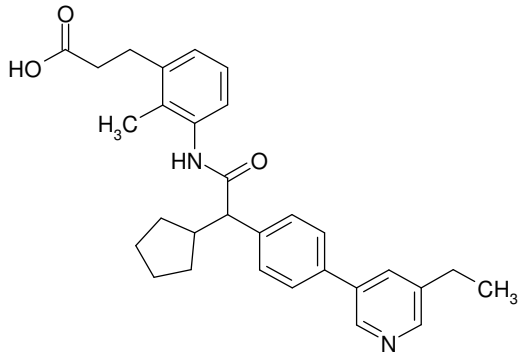
Ejemplo 12: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 3 con 41,0 mg de ácido (4-metilpiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 22,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,12 (m, 1 H) 1,37 - 1,76 (m, 6 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,37 - 2,47 (m, 2 H) 2,58 - 2,70 (m, 1 H) 2,80 (d, 2 H) 3,49 - 3,63 (m, 1 H) 6,95 - 7,11 (m, 3 H) 7,27 - 7,43 (m, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 8,31 - 8,49 (m, 2 H) 9,52 (s, 1 H) 12,12 (s, 1 H).

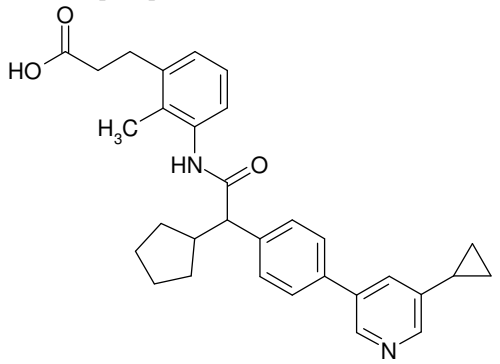
Ejemplo 13: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 3 con 65,1 mg de ácido (5-etilpiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 17,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 1 H) 1,25 (t, 3 H) 1,32 - 1,77 (m, 6 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 2,57 - 2,75 (m, 3 H) 2,79 (d, 2 H) 3,52 (s, 1 H) 6,95 - 7,08 (m, 3 H) 7,55 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,71 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 11,58 - 12,55 (m, 1 H).

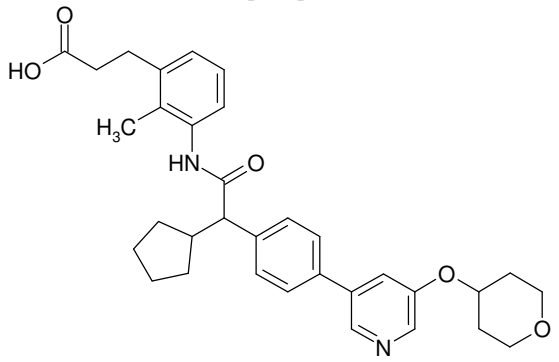
Ejemplo 14: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-ciclopropilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 3 con 70,3 mg de ácido (5-ciclopropilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 32,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,86 (m, 2 H) 1,02 (m, 3 H) 1,27 - 1,78 (m, 7 H) 1,79 - 1,94 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,45 (d, 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 2,79 (d, 2 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 6,92 - 7,10 (m, 3 H) 7,53 (d, 2 H) 7,59 - 7,74 (m, 3 H) 8,38 (d, 1 H) 8,65 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 11,86 - 12,48 (m, 1 H).

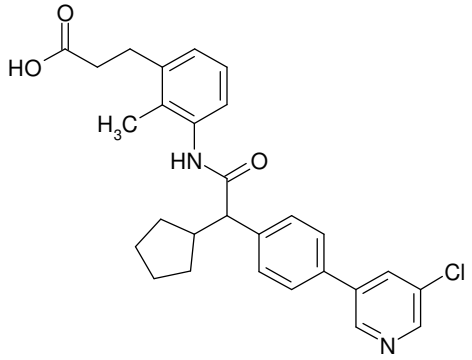
Ejemplo 15: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 3 con 80,2 mg de ácido [5-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 67,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,10 (m, 1 H) 1,32 – 1,77 (m, 8 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 1,95 – 2,07 (m, 5 H) 2,43 (t, 2 H) 2,56 – 2,70 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,45 – 3,60 (m, 3 H) 3,87 (d, 2 H) 4,72 – 4,89 (m, 1 H) 6,94 – 7,10 (m, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 7,64 – 7,77 (m, 3 H) 8,29 (d, 1 H) 8,47 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 10,80 – 12,73 (m, 1 H).

Ejemplo 16: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

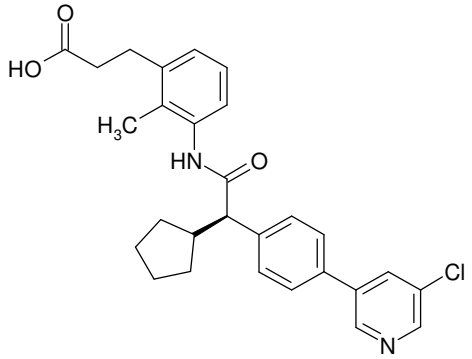


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 5,0 g del intermediario 3 con 3,14 g de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/ EE) dio 3,69 g del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 – 1,09 (m, 1 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,44 (m, 2 H) 2,59 – 2,70 (m, 1 H) 2,81 (m, 2 H) 3,48 – 3,60 (m, 1 H) 7,03 (s, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,90 – 12,32 (m,

1 H).

Ejemplo 17-1: ácido (-) (R) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se separaron 5,72 g del ácido racémico **16** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano / 2-propanol / ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución: 5,72 g/ 90 ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 60 x 1,5 ml) para dar 1,94 g del compuesto del título (Rt: 11,6-14,7 min) junto con 1,07 g del enantiómero (+) (Rt: 8,7-11,1 min).

HPLC analítica, método 2: solvente: hexano / 2-propanol / ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de EtOH/ MeOH 1:1, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 10,07 min [enantiómero (+) (S): Rt: 6,95 min].

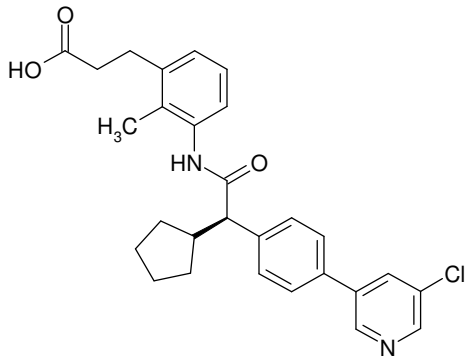
Rotación óptica: -32,4° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Se determine que el centro quiral tenía configuración

R por espectroscopía VCD con un nivel de confianza de 100% (método 1).

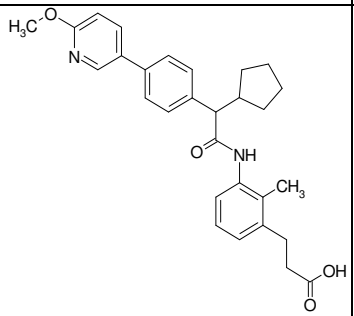
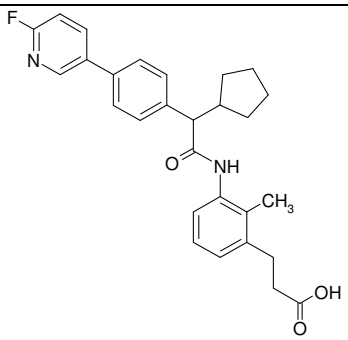
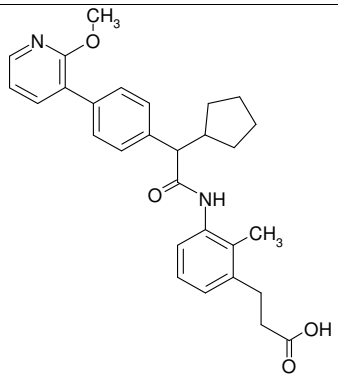
El Ejemplo 17 se sintetizó nuevamente por procedimientos alternativos usando diferentes intermediarios. La comparación de los tiempos de retención en HPLC quiral usando condiciones idénticas permitió la asignación inequívoca de la estereoquímica también a nivel del intermediario.

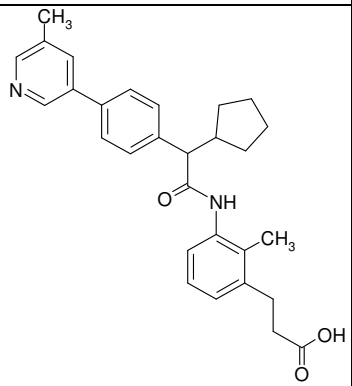
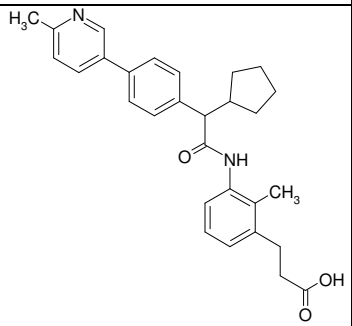
Ejemplo 17-2: ácido (-) (R) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

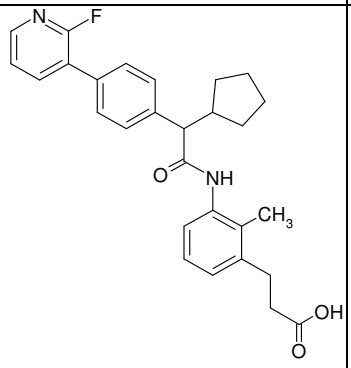


Se trataron 33,64 g (63,10 mmol) de 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 44, con TFA/ DCM 3:1 durante 1h a temperatura ambiente para dar, después del tratamiento posterior, 20,09 g (67%) del compuesto del título.

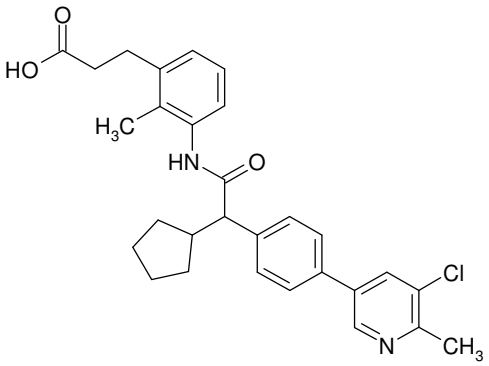
Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al ejemplo 1:

Ejem-plo	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
18		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-metoxipiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propa-noico	HPLC analítica, método 13 Rt 1,32 min, PM_{calc} 473, $PM_{encontrado}$ 474
19		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-fluoropiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propa-noico	HPLC analítica, método 13 Rt 1,27 min, PM_{calc} 461, $PM_{encontrado}$ 462
20		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(2-metoxipiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propa-	HPLC analítica, método 13 Rt 1,32 min, PM_{calc} 473, $PM_{encontrado}$

Ejem-plo	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
		noico	474
21		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propa-noico	HPLC analítica, método 13 Rt 1,00 min, PM_{calc} 457, $PM_{encontrado}$ 458
22		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propa-noico	HPLC analítica, método 13 Rt 0,93 min, PM_{calc} 457, $PM_{encontrado}$ 458

Ejem-plo	Estructura	Nombre IUPAC	Análisis
23		ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(2-fluoropiridin-3-il)fenil]-acetil}amino)-2-metilfenil]propa-noico	HPLC analítica, método 13 Rt 1,25 min, PM_{calc} 461, $PM_{encontrado}$ 462

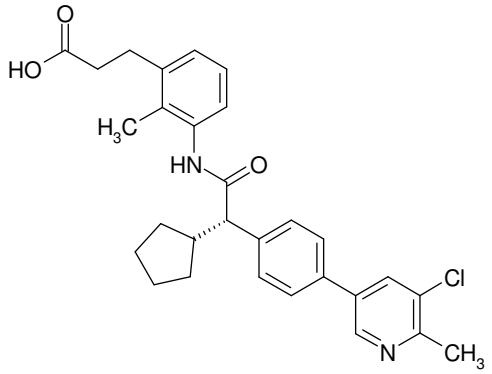
Ejemplo 24: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 3 con 84 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 50 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,10 (m, 1 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,36 – 2,46 (m, 2 H) 2,54 – 2,68 (m, 4 H) 2,75 – 2,87 (m, 2 H) 3,54 (d, 1 H) 6,95 – 7,08 (m, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,75 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 25: ácido (+) (S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



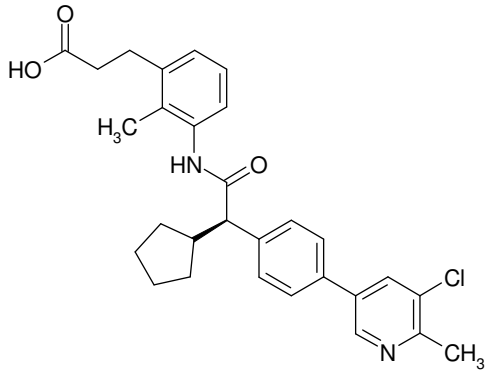
Se separaron 842 mg del ácido racémico **24** por HPLC preparativa quiral (método 3; solvente: hexano / etanol / ácido fórmico 70:30:1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución: 842 mg/ 7 ml de etanol; volumen de inyección: 5 x 1,4 ml) para dar 330 mg del compuesto del título (Rt: 6,3-8,7 min) junto con 360 mg del enantiómero (-) **26**.

HPLC analítica: solvente: hexano / etanol / ácido fórmico 70:30:1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1,0 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1; volumen de inyección: 5,0 µl; Rt: 3,84 min.

Rotación óptica: +42,2° (5 mg/ml en DMSO, temperatura:

20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 26: ácido (-) (R) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se separaron 842 mg del ácido racémico **24** por HPLC preparativa quiral (método 3; solvente: hexano / etanol / ácido fórmico 70:30:1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución: 842 mg/ 7 ml de etanol; volumen de inyección: 5 x 1,4 ml) para dar 360 mg el compuesto del título (Rt: 9,4-11,8 min) junto con 330 mg del enantiómero (+) **25**.

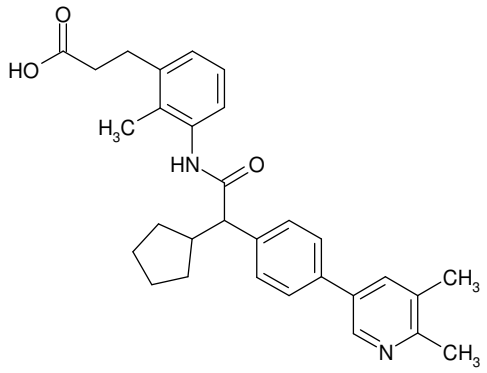
HPLC analítica: solvente: hexano / etanol / ácido fórmico 70:30:1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1,0 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1; volumen de inyección: 5,0 µl; Rt: 5,13 min.

Rotación óptica: -37,1° (5,3 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

El Ejemplo 26 se sintetizó mediante procedimientos alternativos usando diferentes intermediarios. La comparación de los tiempos de retención en HPLC quiral

usando condiciones idénticas permitió la asignación inequívoca de la estereoquímica también a nivel del intermediario.

Ejemplo 27: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

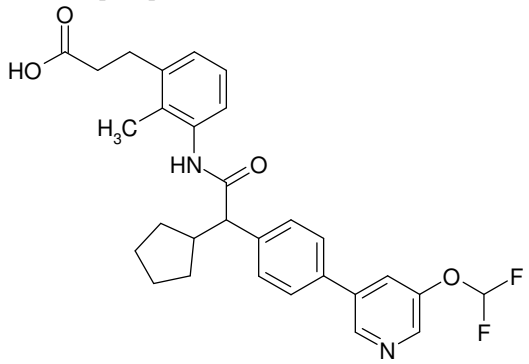


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg bromuro de intermediario 3 con 105 mg de 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 74,1 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,09 (m, 1 H) 1,31 - 1,74 (m, 6 H) 1,79 - 1,92 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,41 - 2,47 (m, 3 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,74 - 2,84 (m, 2 H) 3,52 (d, 1 H) 6,94 - 7,06 (m, 3 H) 7,52 (d, 2 H) 7,60 - 7,70 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 28: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-

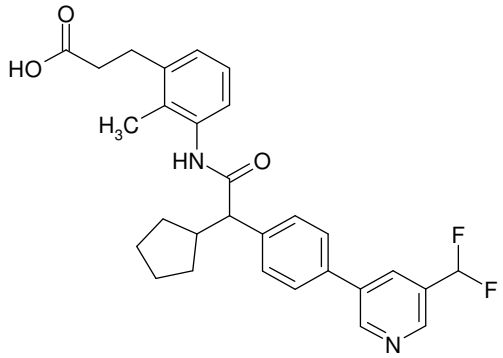
metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 3 con 150 mg de [5-(difluorometoxi)piridin-3-il](trifluoro)borato de potasio seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 54,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,77 - 1,13 (m, 1 H) 1,29 - 1,73 (m, 6 H) 1,77 - 1,92 (m, 1 H) 1,94 - 2,06 (m, 3 H) 2,37 - 2,46 (m, 2 H) 2,78 (d, 2 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 6,93 - 8,87 (m, 9 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 29: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

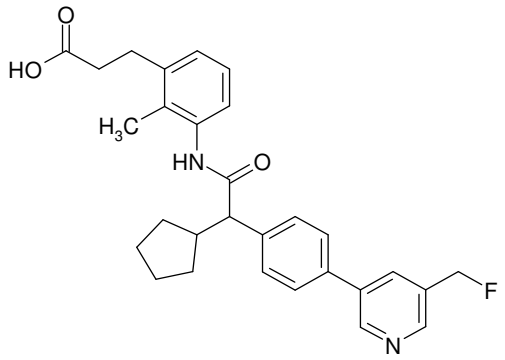


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 75 mg del

intermediario 3 con 38,9 mg de ácido 5-difluorometil-piridin-3-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 48,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,10 (m, 1 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,39 – 2,47 (m, 2 H) 2,59 – 2,71 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,56 (d, 1H) 6,97 – 7,08 (m, 3 H) 7,58 (d, 2 H) 7,78 (d, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,77 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 30: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(fluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



<u>(R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(hidroximetil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de tert-butilo</u>

Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 500 mg del intermediario 3 con 352 mg de [5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il]metanol y purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice

(hexano/EE) dio 309 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,10 (m, 1 H) 1,36 (m, 15 H) 1,80 – 1,94 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,43 (m, 2 H) 2,59 – 2,66 (m, 1 H) 2,79 (m, 2 H) 3,48 – 3,59 (m, 1 H) 4,61 (d, 2 H) 5,38 (t, 1 H) 6,95 – 7,09 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 7,98 (s, 1 H) 8,51 (s, 1 H) 8,77 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

(R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(fluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoato de tert-butilo

A una solución de 309 mg del alcohol mencionado precedentemente en DCM se agregó 1g de filtros moleculares y la mezcla se enfrió a 10°C. Se agregó 0,50 ml de 2-metoxi-N-(2-metoxietil)-N-(trifluoro-lambda^4-sulfanil)etanamina (50%) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta haberse consumido completamente el material de partida. La mezcla se enfrió hasta 10°C, se agregó solución saturada de $NaHCO_3$ cuidadosamente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) y subsiguientemente mediante HPLC preparativa para dar 20 mg del compuesto del título.

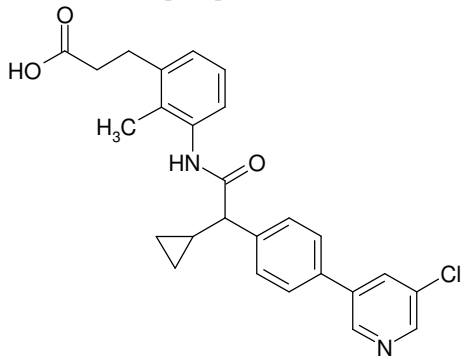
ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(fluorometil)-

piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil} propanoico

Análogamente al ejemplo 1, la separación de éster de 20 mg de tert-butiléster en 0,14 mL de TFA y 0,41 ml de DCM y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 10,4 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 – 1,13 (m, 1 H) 1,32 – 1,78 (m, 6 H) 1,79 – 1,95 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,38 – 2,47 (m, 2 H) 2,61 – 2,69 (m, 1 H) 2,75 – 2,85 (m, 2 H) 3,50 – 3,59 (m, 1 H) 5,39 – 5,71 (m, 2 H) 7,03 (s, 3 H) 7,50 – 7,64 (m, 2 H) 7,68 – 7,81 (m, 2 H) 8,11 – 8,23 (m, 1 H) 8,57 – 8,70 (m, 1 H) 8,87 – 9,02 (m, 1 H) 9,42 – 9,64 (m, 1 H) 11,73 – 12,45 (m, 1 H).

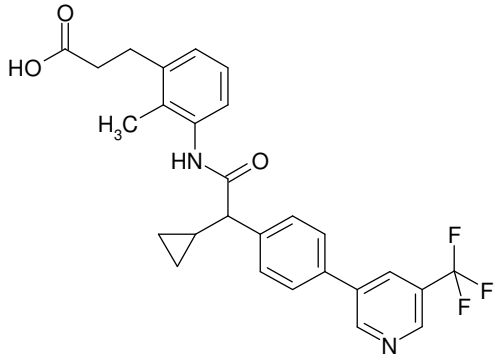
Ejemplo 31: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopropil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 4 con 99,9 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 28,9 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,15 – 0,26 (m, 1 H) 0,43 – 0,70 (m, 3 H) 1,46 – 1,57 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,45 (t, 2 H) 2,83 (t, 2 H) 3,06 (d, 1 H) 6,95 – 7,15 (m, 3 H) 7,60 (d, 2 H) 7,78 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,47 (s, 1 H) 11,66 – 12,60 (m, 1 H).

Ejemplo 32: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopropil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

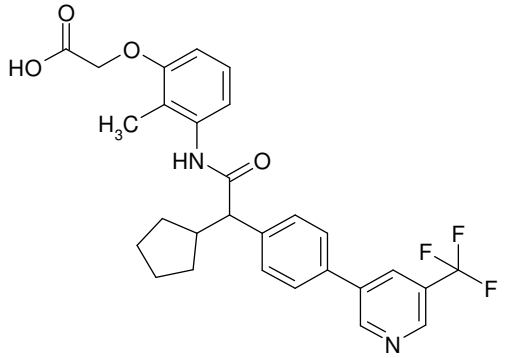


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 4 con 121,2 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 50,3 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, METANOL-d_4) δ ppm 0,30 (dd, 1 H) 0,55 (dd, 1 H) 0,67 (dd, 1 H) 0,72 – 0,82 (m, 1 H) 1,61 (d, 1 H) 2,15 (s, 3 H) 2,54 (t, 2 H) 2,95 (t, 2 H) 3,02 (d, 1 H) 7,05 – 7,17 (m, 3 H) 7,65 – 7,72 (m, 2 H) 7,72 – 7,80 (m, 2 H) 8,37 (br. s., 1 H) 8,85 (s, 1 H) 9,10 (s, 1 H).

Ejemplo 33: ácido (R/S) {3-[(ciclopentil{4-[5-

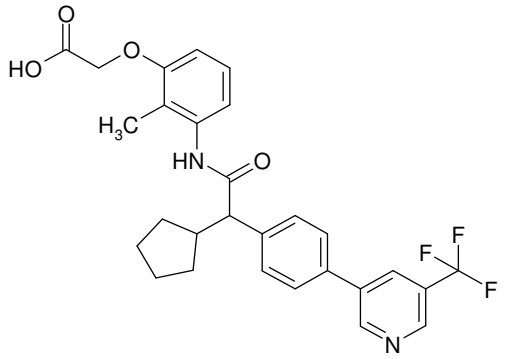
(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético



Las condiciones de acoplamiento de Suzuki análogamente al ejemplo 1 usando 200 mg del intermediario 6 y 103,3 mg de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico seguidas por saponificación de éster análogamente al paso 1.2 usando MeOH como solvente y purificación consecutiva mediante HPLC dieron 123,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,11 (m, 1 H) 1,33 - 1,75 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 1,99 (s, 3 H) 2,58 - 2,72 (m, 1 H) 3,57 (d, 1 H) 4,67 (s, 2 H) 6,67 (d, 1 H) 6,85 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,58 - 13,17 (m, 1 H).

Ejemplo 34: ácido (-) {3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético

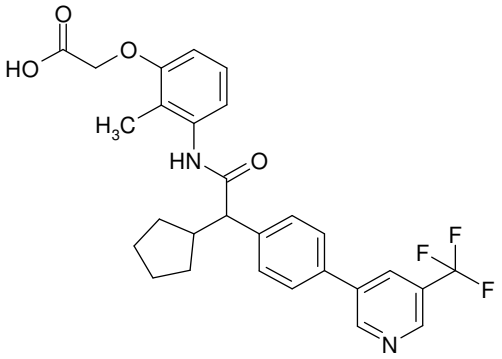


Se separaron 123 mg del ácido racémico **33** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 30 ml/ min; solución 123 mg/ 3,5 ml de etanol/ DCM 1:1, inyección: 5 x 0,7 ml) para dar 30 mg del compuesto del título (Rt: 6,6-7,8 min), junto con 32 mg del enantiómero (+) **35** (Rt: 5,7-6,6 min).

HPLC analítica, método 2: solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 4,88 min.

Rotación óptica: -33,9° (6,6 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 35: ácido (+) {3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenoxi}acético

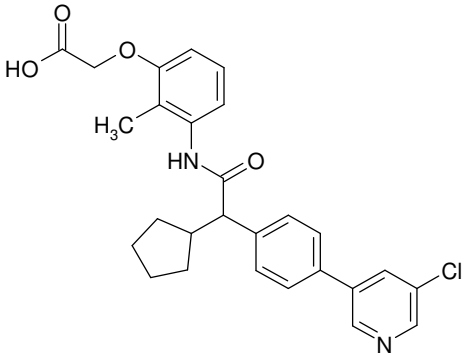


Se separaron 123 mg del ácido racémico **33** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 30 ml/ min; solución 123 mg/ 3,5 ml de etanol/ DCM 1:1, inyección: 5 x 0,7 ml) para dar 32 mg del compuesto del título (Rt: 5,7-6,6 min) junto con 30 mg del enantiómero (-) **34**.

HPLC analítica, método 2: Rt: 4,13 min.

Rotación óptica: +46,5° (5,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 36: ácido (R/S) [3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenoxi]acético

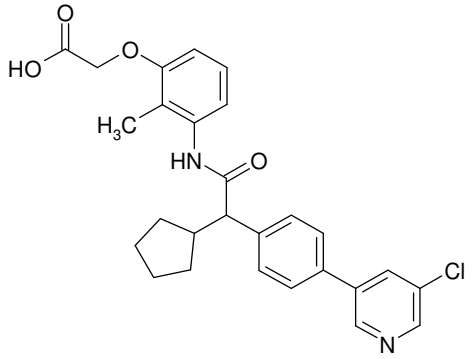


Análogamente al ejemplo 33, la reacción de 200 mg del intermediario 6 con 65,1 de ácido (5-cloropiridin-3-il)-

borónico seguida por saponificación de éster y purificación consecutiva mediante HPLC dieron 32,0 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,90 – 1,11 (m, 1 H) 1,58 (m, 6 H) 1,79 – 1,93 (m, 1 H) 1,98 (s, 3 H) 2,57 – 2,70 (m, 1 H) 3,56 (d, 1 H) 4,55 (s, 2 H) 6,63 (d, 1 H) 6,81 (d, 1 H) 6,95 – 7,09 (m, 1 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 37: ácido (–) [3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenoxi]acético



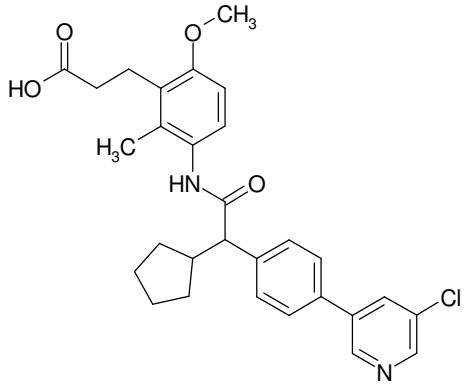
Se separaron 116 mg del ácido racémico **36** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 30 ml/ min; solución 116 mg/ 3,6 ml de etanol/ DCM 1:1, inyección: 3 x 1,2 ml) para dar 41 mg del compuesto del título (Rt: 9,3–11,3 min) junto con 43 mg del enantiómero (+) (Rt: 6,7–8,4 min).

HPLC analítica, método 2: solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1

ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 7,63 min [enantiómero (+): 5,4 min].

Rotación óptica: -42,7° (5,4 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

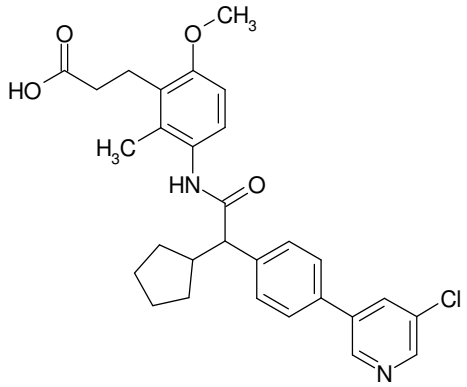
Ejemplo 38: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-6-metoxi-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 612 mg del intermediario 7 con 272 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante cromatografía usando gel de sílice (gradiente: hexano/EE) dieron 540 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,08 (m, 1 H) 1,34 - 1,73 (m, 6 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 2,27 (d, 2 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 2,80 (br. s., 2 H) 3,50 (d, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 6,75 (d, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,55 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 11,62 - 12,47 (m, 1 H).

Ejemplo 39: ácido (-) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-6-metoxi-2-metilfenil]propanoico

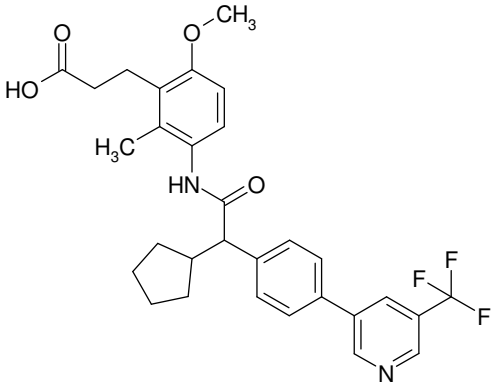


Se separaron 540 mg del ácido racémico **38** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: etanol/ metanol/ ácido fórmico (99%) 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 40 ml/ min; solución 540 mg/ 16 ml de metanol/ DCM, inyección: 8 x 2 ml) para dar 200 mg del compuesto del título (Rt: 8,8-12,3 min) junto con 180 mg del enantiómero (+) (Rt: 6,2-8,0 min).

HPLC analítica, método 3: solvente: etanol/ metanol/ ácido fórmico (99%) 50:50:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 4,43 min [enantiómero (+): 2,9 min].

Rotación óptica: -66,6° (10,2 mg/ ml en metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

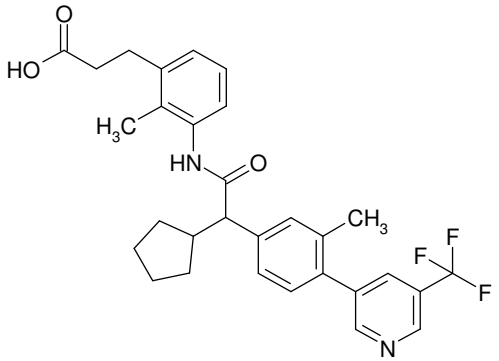
Ejemplo 40: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-6-metoxi-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 7 con 116 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 43 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,92 – 1,11 (m, 1 H) 1,32 – 1,74 (m, 6 H) 1,80 – 1,94 (m, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 2,18 – 2,32 (m, 2 H) 2,57 – 2,69 (m, 1 H) 2,78 (d, 2 H) 3,51 (d, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 6,75 (d, 1 H) 6,94 (d, 1 H) 7,58 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,47 (s, 1 H) 8,96 (s, 1 H) 9,23 (d, 1 H) 9,46 (s, 1 H) 10,62 – 12,39 (m, 1 H).

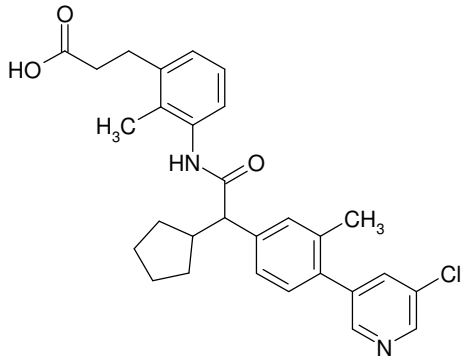
Ejemplo 41: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{3-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario bromuro 8 con 106 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 84 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,11 (m, 1 H) 1,35 - 1,73 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,45 (br. s., 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 1 H) 2,82 (br. s., 2 H) 3,51 (s, 1 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,04 - 7,09 (m, 2 H) 7,30 (d, 1 H) 7,41 (d, 2 H) 8,23 (s, 1 H) 8,90 (d, 1 H) 8,97 (d, 1 H) 9,51 (s, 1 H) 12,05 - 12,20 (m, 1 H).

Ejemplo 42: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-metilfenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

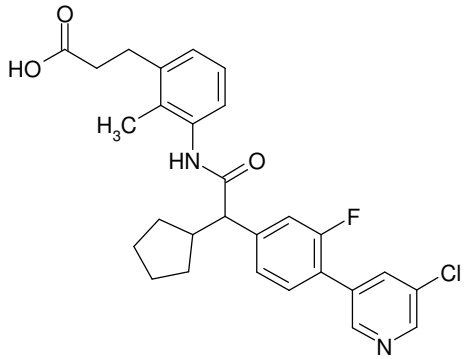


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 200 mg del intermediario 8 con 76 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 48 mg del

compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 – 1,11 (m, 1 H) 1,59 (m, 6 H) 1,80 – 1,94 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,40 – 2,48 (m, 2 H) 2,56 – 2,70 (m, 1 H) 2,82 (t, 2 H) 3,51 (d, 1 H) 6,93 – 7,10 (m, 3 H) 7,25 (d, 1 H) 7,32 – 7,45 (m, 2 H) 7,99 (t, 1 H) 8,54 (d, 1 H) 8,63 (d, 1 H) 9,50 (s, 1 H) 11,91 – 12,42 (m, 1 H).

Ejemplo 43: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

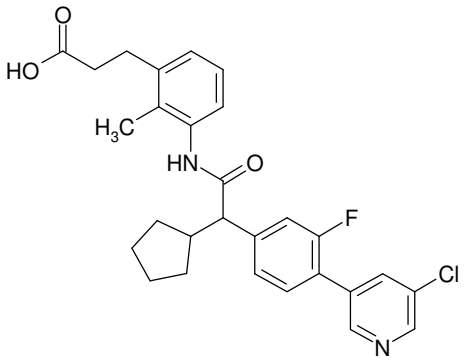


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 9 con 50 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 66 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,13 (m, 1 H) 1,32 – 1,76 (m, 6 H) 1,79 – 1,94 (m, 1 H) 2,04 (s, 3 H) 2,36 – 2,45 (m, 2 H) 2,56 – 2,68 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,59 (d, 1 H) 6,94 – 7,09 (m, 3 H) 7,34 – 7,48 (m, 2 H) 7,65 (t, 1 H)

8,16 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ejemplo 44: ácido (-) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

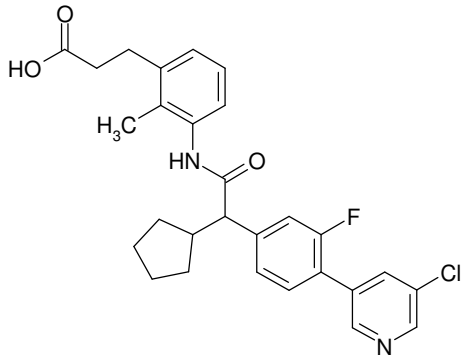


Se separaron 196 mg del ácido racémico **43** preparado a partir de 300 mg del intermediario 9 análogamente al ejemplo 43 por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 80:20:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 196 mg/ 4 ml de metanol/ DCM, inyección: 4 x 1 ml) para dar 65 mg del compuesto del título (Rt: 8,4-11,0 min) junto con 78 mg del enantiómero (+) **45** (Rt: 7,0-8,4 min).

HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 6,05 min.

Rotación óptica: -23,1° (3,0 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 45: ácido (+) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

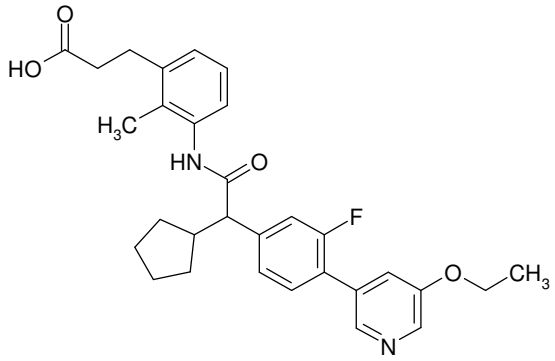


Se separaron 196 mg del ácido racémico **43** preparado a partir de 300 mg del intermediario 9 análogamente al ejemplo 43 por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 80:20:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 196 mg/ 4 ml de metanol/ DCM, inyección: 4 x 1 ml) para dar 78 mg del compuesto del título (Rt: 7,0-8,4 min) junto con 65 mg del enantiómero (-) **44**.

HPLC analítica, método 3: Rt: 2,99 min.

Rotación óptica: +20,5° (3,0 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

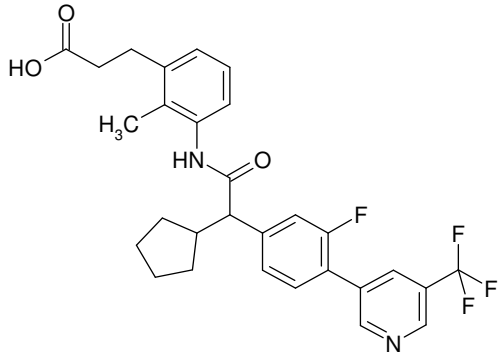
Ejemplo 46: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etoxipiridin-3-il)-3-fluorofenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 9 con 79 mg de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 28 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 – 1,14 (m, 1 H) 1,30 – 1,74 (m, 9 H) 1,78 – 1,94 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 2,37 – 2,45 (m, 2 H) 2,57 – 2,69 (m, 1 H) 2,81 (t, 2 H) 3,58 (d, 1 H) 4,07 – 4,27 (m, 2 H) 6,94 – 7,12 (m, 3 H) 7,31 – 7,45 (m, 2 H) 7,47 – 7,65 (m, 2 H) 8,32 (d, 2 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 47: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

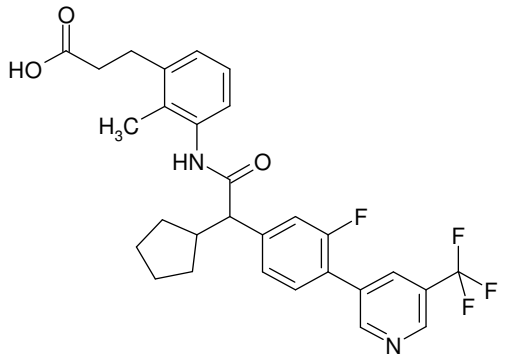


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del

intermediario 9 con 61 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 30 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 – 1,12 (m, 1 H) 1,33 – 1,74 (m, 6 H) 1,80 – 1,93 (m, 1 H) 2,00 – 2,07 (m, 3 H) 2,23 (m, 2 H) 2,56 – 2,66 (m, 1 H) 2,75 (d, 2 H) 3,59 (m, 1 H) 6,92 – 7,07 (m, 3 H) 7,36 – 7,49 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,00 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H).

Ejemplo 48: ácido (–) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



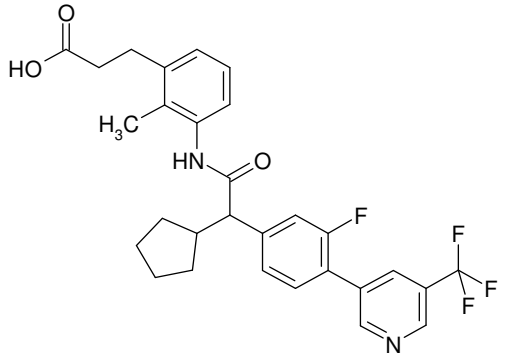
Se separaron 250 mg del ácido racémico **47** preparado a partir de 300 mg del intermediario 9 análogamente al ejemplo 47 por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 80:20:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 250 mg/ 4,8 ml de metanol/ DCM, inyección: 6 x 0,8 ml) para dar 65 mg del compuesto del título (Rt: 6,1-8,4 min) junto con 70 mg del enantiómero (+)

49 (Rt: 5,3-6,1 min).

HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 3,38 min.

Rotación óptica: -24,9° (3,0 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 49: (+) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(triflWuorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico ácido

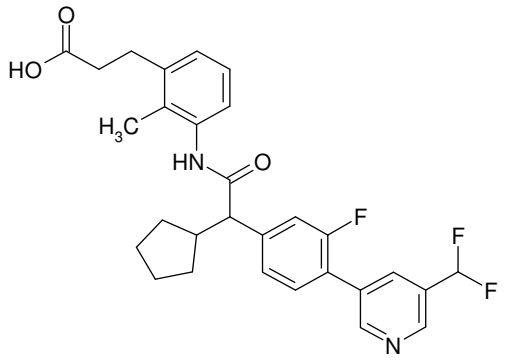


Se separaron 250 mg del ácido racémico **47** preparado a partir de 300 mg del intermediario 9 análogamente al ejemplo 47 por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 80:20:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 250 mg/ 4,8 ml de metanol/ DCM, inyección: 6 x 0,8 ml) para dar 70 mg del compuesto del título (Rt: 5,3-6,1 min) junto con 65 mg del enantiómero (-) **48** (Rt: 6,1-8,4 min).

HPLC analítica, método 3: Rt: 2,30 min.

Rotación óptica: +22,8° (3,0 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

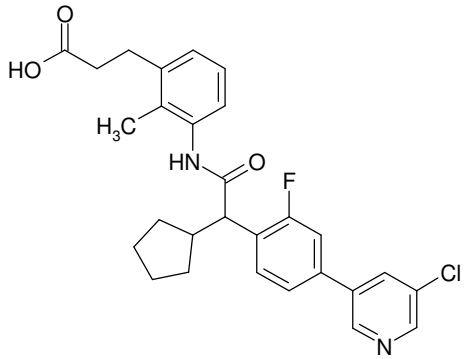
Ejemplo 50: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]-3-fluorofenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 9 con 37,5 mg de ácido 5-difluorometil-piridin-3-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 40 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,96 - 1,11 (m, 1 H) 1,32 - 1,76 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,04 (s, 3 H) 2,44 (d, 2 H) 2,59 - 2,69 (m, 2 H) 2,80 (d, 2 H) 3,56 - 3,64 (m, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 4 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,19 (s, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

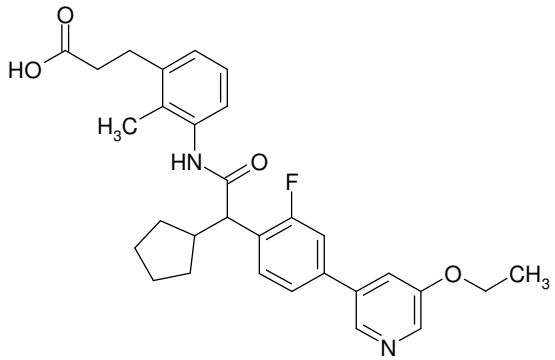
Ejemplo 51: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 10 con 50 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 53 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 - 1,13 (m, 1 H) 1,44 - 1,65 (m, 5 H) 1,67 - 1,78 (m, 1 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,04 (s, 3 H) 2,33 (br. s., 2 H) 2,57 - 2,64 (m, 1 H) 2,78 (d, 2 H) 3,91 (d, 1 H) 7,02 (br. s., 3 H) 7,62 - 7,83 (m, 3 H) 8,32 (br. s., 1 H) 8,64 (s, 1 H) 8,92 (s, 1 H) 9,65 (br. s., 1 H).

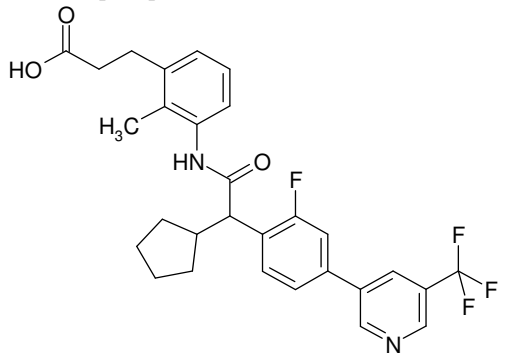
Ejemplo 52: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etoxipiridin-3-il)-2-fluorofenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 10 con 79 mg de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 45 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (m, 1 H) 1,37 (t, 3 H) 1,42 – 1,77 (m, 6 H) 1,86 (m, 1 H) 2,05 (s, 3 H) 2,41 (t, , 2 H) 2,58 (m, 1 H) 2,80 (t, 2 H) 3,90 (d, 1 H) 4,20 (q, 2 H) 6,97 – 7,09 (m, 3 H) 7,57 – 7,70 (m, 3 H) 7,71 – 7,81 (m, 1 H) 8,28 (d, 1 H) 8,52 (d, 1 H) 9,67 (s, 1 H).

Ejemplo 53: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

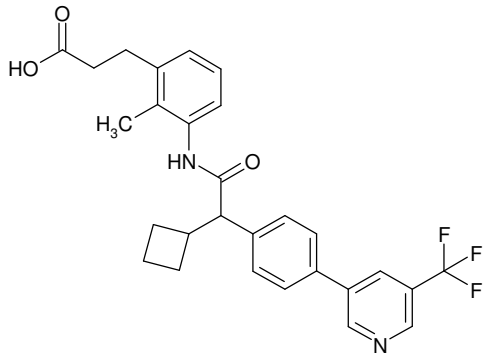


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 10 con 61 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 16 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 (m, 1 H) 1,43 – 1,65 (m, 5 H) 1,71 (m, 1 H) 1,87 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,23

(br. s., 2 H) 2,59 (m, 1 H) 2,74 (d, 2 H) 3,92 (d, 1 H) 6,93 – 7,06 (m, 3 H) 7,72 (d, 1 H) 7,79 (d, 2 H) 8,53 (br. s., 1 H) 8,98 (br. s., 1 H) 9,26 (s, 1 H) 9,65 (s, 1 H).

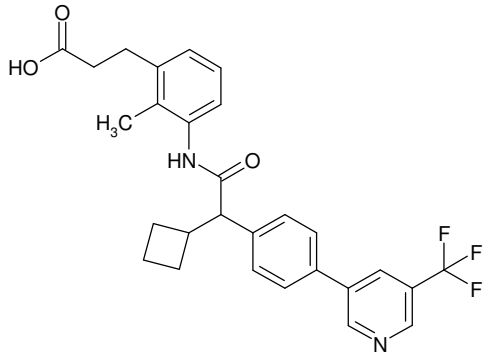
Ejemplo 54: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 380 mg del intermediario 11 con 217 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 300 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,52 – 1,71 (m, 1 H) 1,86 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,12 (s, 1 H) 2,35 – 2,45 (m, 2 H) 2,80 (d, 2 H) 2,93 – 3,14 (m, 1 H) 3,82 (s, 1 H) 6,96 – 7,12 (m, 3 H) 7,55 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H) 11,77 – 12,55 (m, 1 H)

Ejemplo 55: ácido (–) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

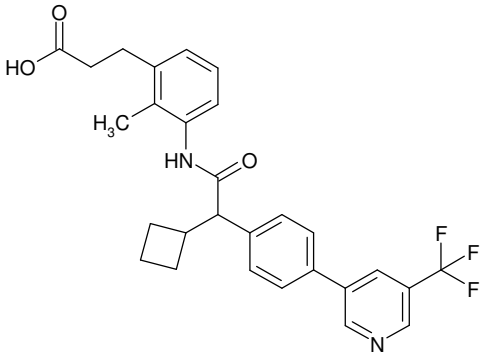


Se separaron 300 mg del ácido racémico **54** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 3000 mg/ 6 ml de metanol/ DCM, inyección: 6 x 1,0 ml) para dar 91 mg del compuesto del título (Rt: 6,0-8,1 min) junto con 91 mg del enantiómero (+) **56** (Rt: 4,7-6,0 min).

HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 5,23 min.

Rotación óptica: -56,8° (2,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 56: ácido (+) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

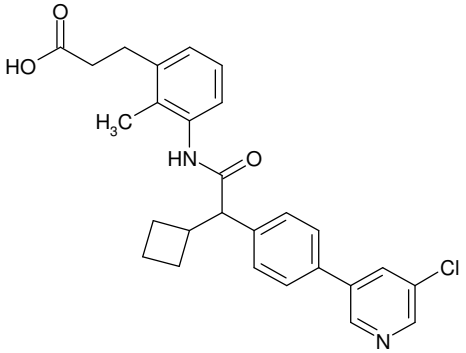


Se separaron 300 mg del ácido racémico **54** por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano/ etanol/ ácido fórmico (99%) 70:30:0,1 (v/v/v); velocidad de flujo: 50 ml/ min; solución 3000 mg/ 6 ml de metanol/ DCM, inyección: 6 x 1,0 ml) para dar 91 mg del compuesto del título (Rt: 4,7-6,0 min) junto con 91 mg del enantiómero (-) **55** (Rt: 6,0-8,1 min).

HPLC analítica, método 3: Rt: 2,93 min.

Rotación óptica: +54,1° (2,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 57: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

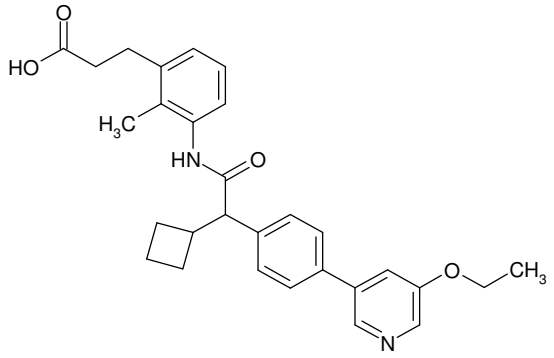


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 52 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-

borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 67 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 – 1,69 (m, 1 H) 1,79 – 1,95 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,10 – 2,19 (m, 1 H) 2,42 (t, 2 H) 2,80 (t, 2 H) 2,98 – 3,10 (m, 1 H) 3,83 (d, 1 H) 6,97 – 7,06 (m, 3 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,24 (t, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 58: ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

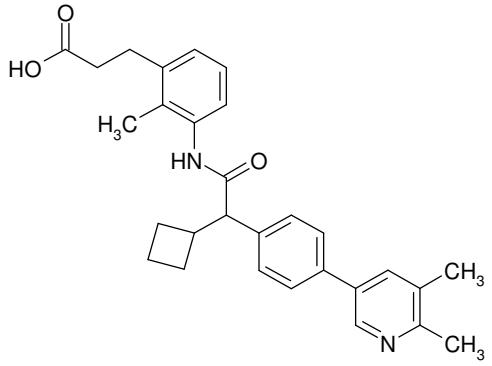


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 63 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (t, 3 H) 1,61 (m, 1 H) 1,86 (m, 4 H) 2,04 (s, 3 H) 2,14 (d, 1 H) 2,42 (t, 2 H) 2,80 (t, 2 H) 3,04 (br. s., 1 H) 3,82 (d, 1 H) 4,20 (q, 2 H) 6,97 – 7,08 (m, 3 H) 7,50 (d, 2 H) 7,60 (br. s., 1 H) 7,71

(d, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

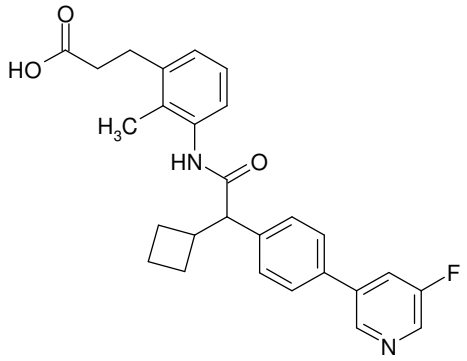
Ejemplo 59: ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 86 mg de 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 54 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 1 H) 1,79 - 1,94 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,10 - 2,20 (m, 1 H) 2,31 (s, 3 H) 2,45 (s, 5 H) 2,75 - 2,89 (m, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 1 H) 3,72 - 3,89 (m, 1 H) 7,03 (s, 3 H) 7,49 (s, 2 H) 7,64 (s, 2 H) 7,76 - 7,88 (m, 1 H) 8,48 - 8,64 (m, 1 H) 9,46 - 9,61 (m, 1 H) 12,04 - 12,27 (m, 1 H).

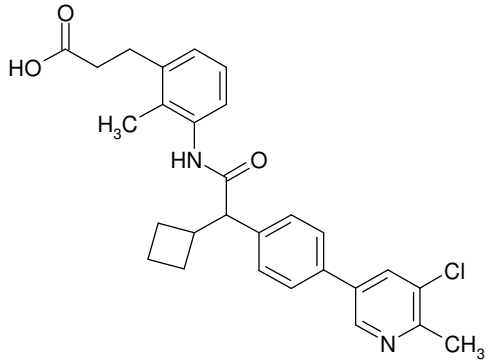
Ejemplo 60: ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 87 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 60 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 1 H) 1,85 (m, 4 H) 1,98 - 2,17 (m, 6 H) 2,72 (br. s., 2 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 1 H) 6,98 (s, 3 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,01 - 8,13 (m, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 61: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

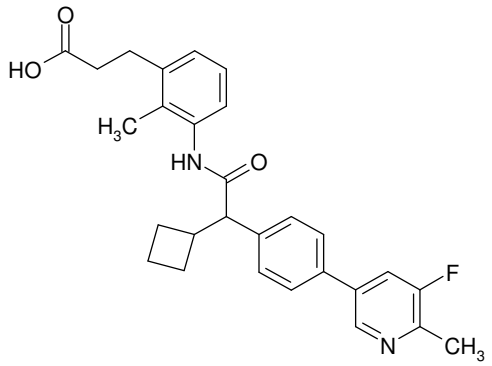


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del

intermediario 11 con 78 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 27,5 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,54 - 1,68 (m, 1 H) 1,78 - 1,96 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,44 (s, 2 H) 2,58 (s, 3 H) 2,81 (s, 2 H) 2,97 - 3,11 (m, 1 H) 3,77 - 3,85 (m, 1 H) 7,03 (m, 3 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,16 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 62: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

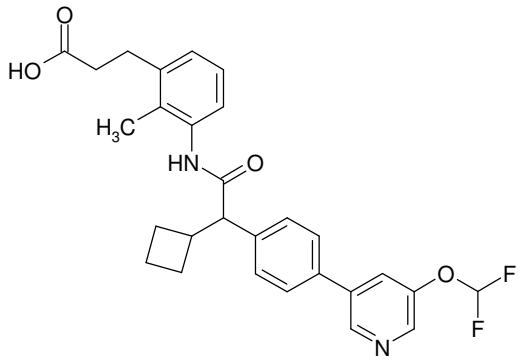


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 11 con 48 mg de ácido (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 20 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,56 - 1,66 (m, 1 H) 1,87 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,09 - 2,21 (m, 1 H) 2,80 (d, 2

H) 2,96 - 3,10 (m, 1 H) 3,81 (d, 1 H) 6,93 - 7,09 (m, 3 H) 7,50 (d, 2 H) 7,72 (d, 2 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 63: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

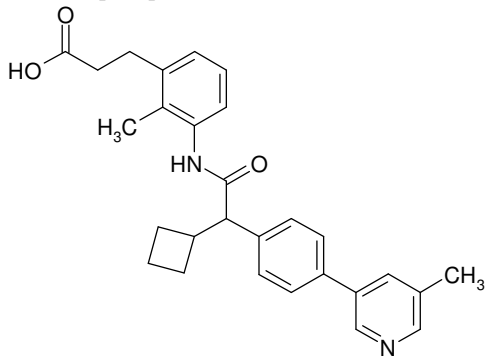


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 116 mg de [5-(difluorometoxi)piridin-3-il](trifluoro)borato de potasio seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 17,5 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,57 - 1,68 (m, 1 H) 1,80 - 1,96 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,10 - 2,23 (m, 3 H) 2,69 - 2,79 (m, 2 H) 2,99 - 3,09 (m, 1 H) 3,78 - 3,87 (m, 1 H) 6,99 (m, 3 H) 7,43 (t, 1 H) 7,50 - 7,56 (m, 2 H) 7,70 - 7,79 (m, 2 H) 7,91 - 7,99 (m, 1 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H) 8,76 - 8,85 (m, 1 H) 9,50 - 9,59 (m, 1 H).

Ejemplo 64: ácido (R/S) 3-[3-({ciclobutil[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-

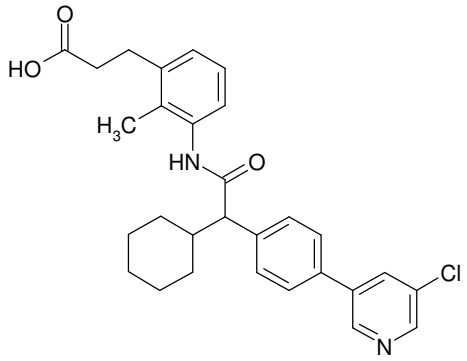
metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 11 con 84 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 22 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,55 - 1,66 (m, 1 H) 1,79 - 1,94 (m, 4 H) 2,03 (s, 3 H) 2,09 - 2,19 (m, 1 H) 2,36 (s, 3 H) 2,41 - 2,46 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 2 H) 2,97 - 3,11 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 3 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,35 - 8,44 (m, 1 H) 8,64 - 8,72 (m, 1 H) 9,51 - 9,60 (m, 1 H) 11,99 - 12,33 (m, 1 H).

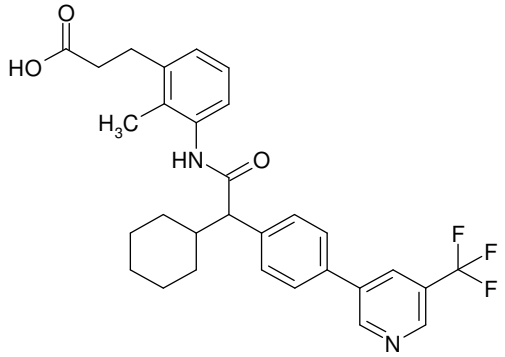
Ejemplo 65: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclohexil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 12 con 33 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 41 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 - 0,89 (m, 1 H) 1,09 - 1,35 (m, 5 H) 1,60 (m, 2 H) 1,75 (d, 1 H) 1,90 (d, 1 H) 2,01 (s, 3 H) 2,07 (d, 1 H) 2,41 (t, 2 H) 2,79 (t, 2 H) 3,52 (d, 1 H) 6,94 - 7,08 (m, 3 H) 7,53 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,24 (s, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 66: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclohexil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico

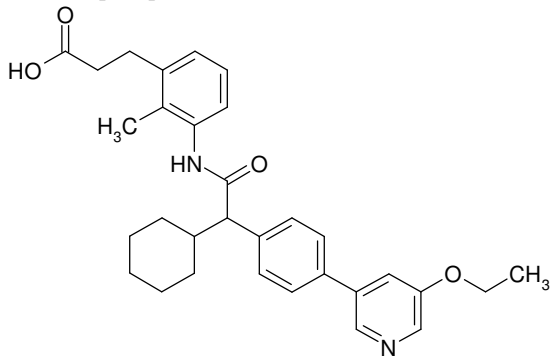


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del

intermediario 12 con 40 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 39 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,73 – 0,90 (m, 1 H) 1,09 – 1,36 (m, 5 H) 1,60 (m, 2 H) 1,75 (d, 1 H) 1,90 (d, 1 H) 1,97 – 2,14 (m, 4 H) 2,37 – 2,45 (m, 2 H) 2,79 (t, 2 H) 3,53 (d, 1 H) 6,93 – 7,10 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,47 (br. s., 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 67: ácido (R/S) 3-[3-({ciclohexil[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

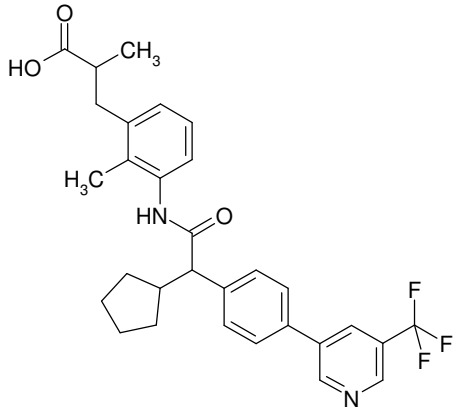


Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 100 mg del intermediario 12 con 52 mg de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 36 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,71 – 0,89 (m, 1 H)

1,09 – 1,41 (m, 8 H) 1,60 (br. s., 2 H) 1,74 (m, 1 H) 1,83 – 1,95 (m, 1 H) 2,01 (m, 4 H) 2,36 – 2,46 (m, 2 H) 2,79 (t, 2 H) 3,50 (d, 1 H) 4,19 (q, 2 H) 6,95 – 7,09 (m, 3 H) 7,51 (d, 2 H) 7,61 (br. s., 1 H) 7,72 (d, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 8,47 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 68: ácido (2R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico

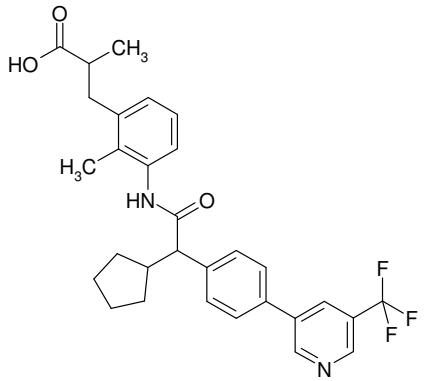


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 13 con 77 mg de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina seguida por saponificación de etiléster usando NaOH 2N en etanol análogamente al paso 1.2 y purificación consecutiva mediante HPLC dio 21 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 – 1,09 (m, 4 H) 1,34 – 1,77 (m, 6 H) 1,82 – 1,95 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,53 – 2,60 (m, 2 H) 2,61 – 2,71 (m, 1 H) 2,86 – 3,01 (m, 1 H) 3,56 (d, 1 H) 6,91 – 6,99 (m, 1 H) 7,00 – 7,10 (m, 2 H) 7,59

(d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,14 - 12,12 (m, 1 H).

Ejemplo 69: ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-2-metilpropanoico, estereoisómero 1



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del intermediario 13-2 con 384 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de etiléster con 0,52g de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 270 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 1 (6,4 mg, ejemplo 69) & 2 (7,4 mg, ejemplo 70) por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15,5 ml/min; solución: 42 mg / 1,5 ml de DCM/MeOH; inyección: 5x0,3 ml).

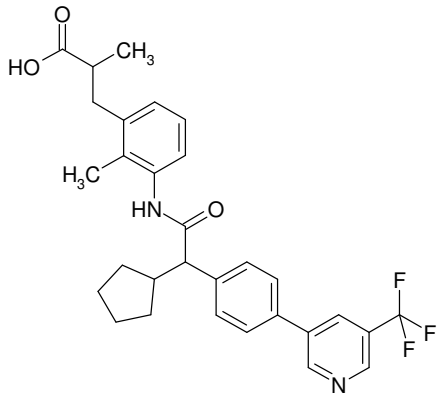
HPLC preparativa quiral: Rt: 6,0-6,8 min.

HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 2,66 min.

Rotación óptica: +15,5° (3,1 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (d, 4 H) 1,33 – 1,77 (m, 6 H) 1,83 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,61 – 2,69 (m, 1 H) 2,89 – 2,99 (m, 1 H) 3,52 – 3,60 (m, 1 H) 6,92 – 6,99 (m, 1 H) 7,04 (m, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,43 – 8,49 (m, 1 H) 8,93 – 8,98 (m, 1 H) 9,20 – 9,25 (m, 1 H) 9,51 – 9,57 (m, 1 H).

Ejemplo 70: ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-2-metilpropanoico, estereoisómero 2



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del

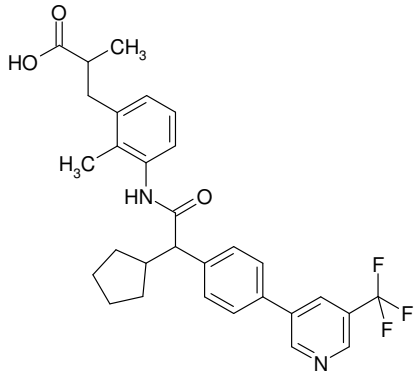
intermediario 13-2 con 384 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de etiléster con 0,52g de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 270 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 1 (6,4 mg, ejemplo 69) & 2 (7,4 mg, ejemplo 70) por HPLC preparativa quiral (método 2; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15,5 ml/min; solución: 42 mg / 1,5 ml de DCM/MeOH; inyección: 5x0,3 ml).

HPLC preparativa quiral: Rt: 7,7-8,8 min.

HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol 1:1, inyección: 5 µl; Rt: 4,22 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, Hz, 4 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,63 – 2,69 (m, 1 H) 2,88 – 2,99 (m, 1 H) 3,52 – 3,59 (m, 1 H) 6,93 – 6,99 (m, 1 H) 7,04 (d, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 71: ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-2-metilpropanoico, estereoisómero 3



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 315 mg del intermediario 13-1 con 148 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de etiléster con 0,63g de NaOH (32%) en 4,9 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 220 mg de una mezcla de los dos diasterómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 3 (68 mg, ejemplo 71) & 4 (68 mg, ejemplo 72) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 76:24 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; flujo: 15 ml/min; solución: 176 mg / 3 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 15x0,2 ml).

HPLC preparativa quiral: Rt: 7,6-10,5 min.

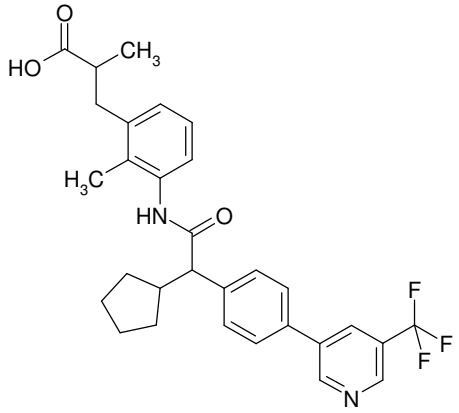
HPLC analítica, método 5: solvente: hexano/ 2-propanol 76:24 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; Rt: 2,81 min.

Rotación óptica: +43,8° (2,4 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (d, 4 H) 1,35 –

1,74 (m, 6 H) 1,83 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,53 – 2,60 (m, 2 H) 2,62 – 2,69 (m, 1 H) 2,89 – 2,99 (m, 1 H) 3,52 – 3,61 (m, 1 H) 6,93 – 7,00 (m, 1 H) 7,02 – 7,07 (m, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 72: ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-2-metilpropanoico, estereoisómero 4



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 315 mg del intermediario 13-1 con 148 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de etiléster con 0,63g de NaOH (32%) en 4,9 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 220 mg de una mezcla de los dos diasterómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 3 (68 mg, ejemplo 71) & 4 (68 mg, ejemplo 72) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 76:24 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; flujo: 15 ml/min; solución: 176 mg / 3 ml de DCM/MeOH (1:1);

inyección: 15x0,2 ml).

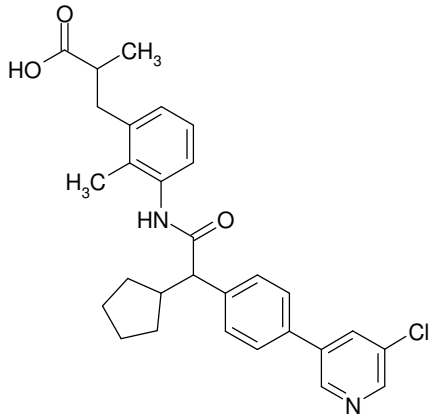
HPLC preparativa quiral: Rt: 12,6-15,5 min.

HPLC analítica, método 5: solvente: hexano/ 2-propanol 76:24 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; Rt: 5,04 min.

Rotación óptica: -12,8° (3 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, 4 H) 1,35 - 1,75 (m, 6 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,54 (m, 2 H) 2,62 - 2,69 (m, 1 H) 2,89 - 2,99 (m, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 6,93 - 6,99 (m, 1 H) 7,02 - 7,07 (m, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,22 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 73: ácido (2R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico

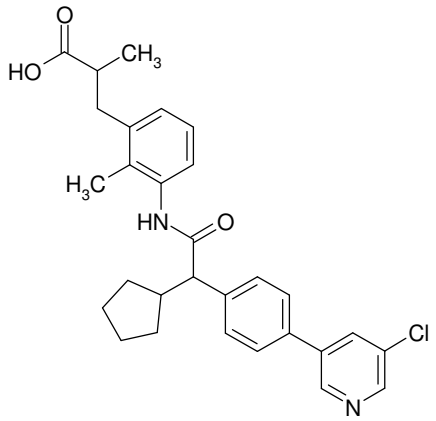


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 150 mg del

intermediario 13 con 44 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de etiléster usando NaOH 2N en etanol análogamente al paso 1.2 y purificación consecutiva mediante HPLC dio 22 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (m, 4 H) 1,34 – 1,74 (m, 6 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,54 (m, 2 H) 2,61 – 2,69 (m, 1 H) 2,87 – 3,00 (m, 1 H) 3,50 – 3,60 (m, 1 H) 6,88 – 6,99 (m, 1 H) 7,04 (d, 2 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,61 (d1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H) 11,70 – 12,37 (m, 1 H).

Ejemplo 74: ácido 3-[3-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 1



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del intermediario 13-2 con 97 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de etiléster con 265 mg

de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 80 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 1 (11,8 mg, ejemplo 74) & 2 (13,6 mg, ejemplo 75) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 70 mg / 2 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 8x0,25 ml).

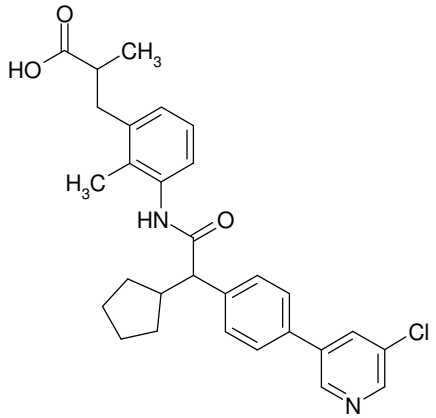
HPLC preparativa quiral: Rt: 7,0-9,5 min.

HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol (1:1), inyección: 5 µl; Rt: 3,61 min.

Rotación óptica: +15,5° (1,8 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (d, 4 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,57 – 2,66 (m, 2 H) 2,87 – 2,99 (m, 1 H) 3,51 – 3,58 (m, 1 H) 6,92 – 6,99 (m, 1 H) 7,02 – 7,09 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,98 – 12,24 (m, 1 H).

Ejemplo 75: ácido 3-[3-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 2



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del intermediario 13-2 con 97 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de etiléster con 265 mg de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 80 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 2 (13,6 mg, ejemplo 75) & 1 (11,8 mg, ejemplo 74) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 70 mg / 2 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 8x0,25 ml).

HPLC preparativa quiral: Rt: 11,5-15,5 min.

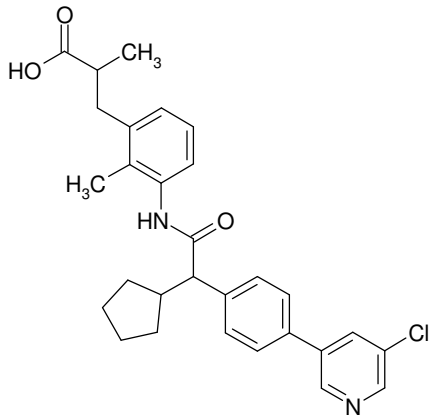
HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol (1:1), inyección: 5 µl; Rt: 7,89 min.

Rotación óptica: -43,8° (1,3 mg/ml de DMSO,

temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, 4 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,58 – 2,67 (m, 2 H) 2,88 – 2,99 (m, 1 H) 3,52 – 3,59 (m, 1 H) 6,93 – 6,99 (m, 1 H) 7,02 – 7,08 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

Ejemplo 76: ácido 3-[3-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 3



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 315 mg del intermediario 13-1 con 122 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de etiléster con 626 mg de NaOH (32%) en 9,4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 220 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 3 (70 mg, ejemplo 76) & 4 (70 mg, ejemplo 77) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano

/ etanol 74:26 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 179 mg / 3 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 15 x 0,2 ml).

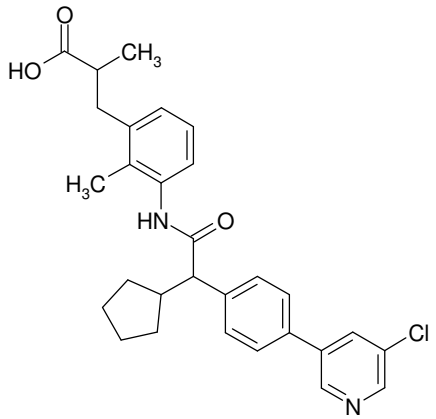
HPLC preparativa quiral: Rt: 7,0 – 9,5 min.

HPLC analítica, método 5: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; Rt: 3,80 min.

Rotación óptica: +39,1° (2,3 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (d, 4 H) 1,36 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,53 – 2,66 (m, 3 H) 2,88 – 2,99 (m, 1 H) 3,51 – 3,59 (m, 1 H) 6,93 – 6,99 (m, 1 H) 7,02 – 7,07 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,21 – 8,28 (m, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 77: ácido 3-[3-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 4



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 315 mg del intermediario 13-1 con 122 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de etiléster con 626 mg de NaOH (32%) en 9,4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 220 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 4 (70 mg, ejemplo 77) & 3 (70 mg, ejemplo 76) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / etanol 74:26 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 179 mg / 3 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 15 x 0,2 ml).

HPLC preparativa quiral: Rt: 11,5 – 15,5 min.

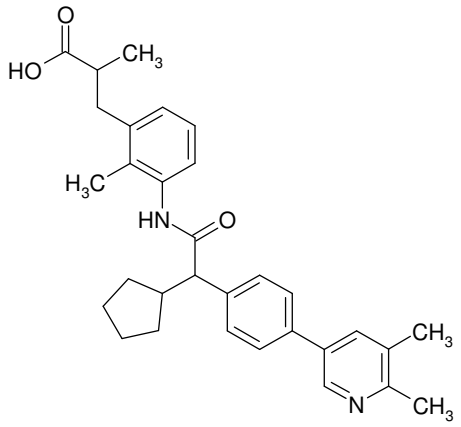
HPLC analítica, método 5: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; Rt: 8,38 min.

Rotación óptica: -15,5° (3,2 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, 4 H) 1,34 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,53 (m, 3 H) 2,90 – 2,99 (m, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 6,93 – 6,99 (m, 1 H) 7,00 – 7,07 (m, 2 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 78: ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)-

fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico



Paso 78.1: ácido (2E)-3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilacrílico

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 177 mg del intermediario 14 con 127 mg de 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de etiléster con 195 mg de NaOH (32%) en 6 ml de etanol/ agua (3:1) dio 50 mg del compuesto del título como el compuesto mayoritario de una mezcla de compuestos.

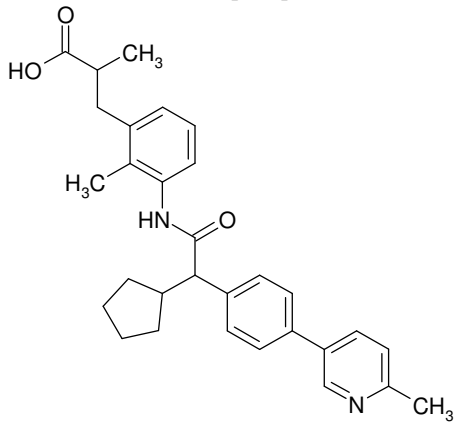
Paso 78.2: ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico

Se disolvieron 50 mg del ácido metilacrílico crudo 78.1 en 10 ml de THF/ metanol 1:1, se agregaron 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente

hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, el material filtrado se evaporó hasta secar y se purificó por HPLC preparativa para dar 17,2 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (dd, 4 H) 1,33 – 1,75 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,58 – 2,66 (m, 2 H) 2,87 – 2,99 (m, 1 H) 3,47 – 3,56 (m, 1 H) 6,93 – 6,98 (m, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,78 – 7,85 (m, 1 H) 8,54 – 8,59 (m, 1 H) 9,44 – 9,55 (m, 1 H).

Ejemplo 79: ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico



Paso 79.1: ácido (2E)-3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilacrílico

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 85 mg del intermediario

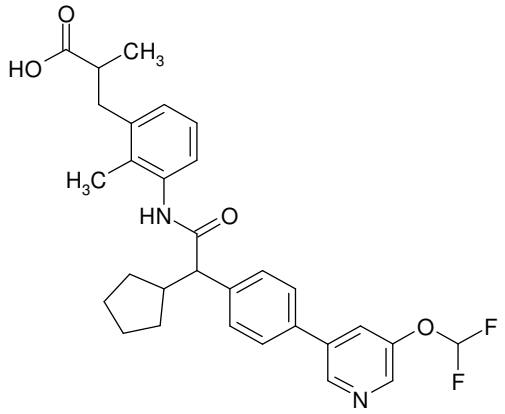
14 con 66 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de etiléster con 164 mg de NaOH (32%) en 6 ml de etanol/ agua (3:1) dio 58 mg del compuesto del título como el compuesto mayoritario de una mezcla de compuestos.

Paso 79.2: ácido (2R/2S)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico

Se disolvieron 58 mg del ácido metilacrílico crudo 79.1 en 10 ml de THF/ metanol 1:1, se agregaron 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, el material filtrado se evaporó hasta secar y se purificó por HPLC preparativa para dar 18 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, 4 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,79 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,56 – 2,65 (m, 3 H) 2,87 – 3,00 (m, 1 H) 3,47 – 3,58 (m, 1 H) 6,92 – 6,99 (m, 1 H) 7,04 (s, 2 H) 7,30 – 7,36 (m, 1 H) 7,54 (s, 2 H) 7,66 (s, 2 H) 7,92 – 8,01 (m, 1 H) 8,72 – 8,79 (m, 1 H) 9,47 – 9,57 (m, 1 H).

Ejemplo 80: ácido (2R/2S)-3-(3-{[(2R/2S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico



Paso 80.1: ácido (2E)-3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilacrílico

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 177 mg del intermediario 14 con 137 mg de [5-(difluorometoxi)piridin-3-il](trifluoro)borato de potasio seguida por saponificación de etiléster con 182 mg de NaOH (32%) en 5,6 ml de etanol/ agua (3:1) dio 70 mg del compuesto del título como el compuesto mayoritario de una mezcla de compuestos.

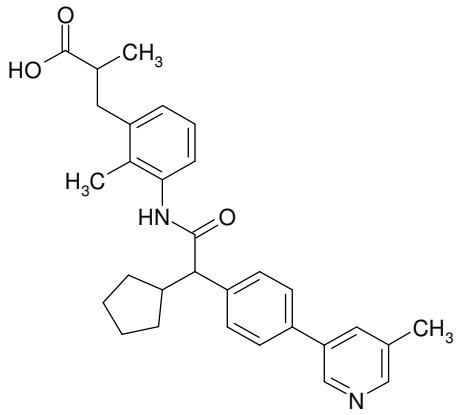
Paso 80.2: ácido (2R/2S)-3-(3-{[(2R/2S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometoxi)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-2-metilpropanoico

Se disolvieron 70 mg del ácido metilacrílico crudo 79.1 en 10 ml de THF/ metanol 1:1, se agregaron 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró

por filtración, el material filtrado se evaporó hasta secar y se purificó por HPLC preparativa para dar 19 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (dd, 4 H) 1,34 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,38 – 2,47 (m, 2 H) 2,58 – 2,66 (m, 1 H) 2,91 – 2,98 (m, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 6,91 – 7,05 (m, 3 H) 7,23 – 7,64 (m, 3 H) 7,76 (d, 2 H) 7,95 (s, 3 H) 8,47 (d, 1 H) 8,81 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 81: ácido (2R/ 2S)-3-[3-({(2R/ 2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico



Paso 81.1: ácido (2E)-3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilacrílico

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 177 mg del intermediario 14 con 75 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)-

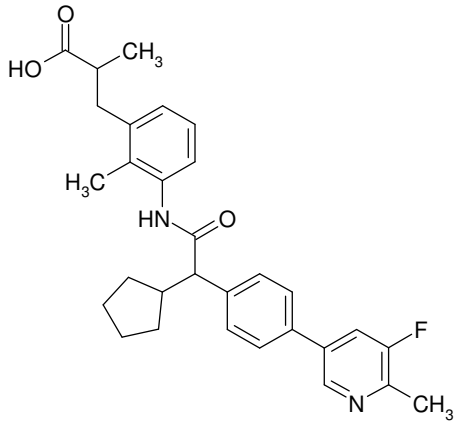
borónico seguida por saponificación de etiléster con 351 mg de NaOH (32%) en 6 ml de etanol/ agua (3:1) dio 80 mg del compuesto del título como el compuesto mayoritario de una mezcla de compuestos.

Paso 81.2: ácido (2R/ 2S)-3-[3-({(2R/ 2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico

Se disolvieron 80 mg del ácido metilacrílico crudo 81.1 en 10 ml de THF/ metanol 1:1, se agregaron 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró por filtración, el material filtrado se evaporó hasta secar y se purificó por HPLC preparativa para dar 6,3 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (dd, 4 H) 1,33 – 1,76 (m, 6 H) 1,81 – 1,94 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,58 – 2,66 (m, 2 H) 2,86 – 3,00 (m, 1 H) 3,49 – 3,59 (m, 1 H) 6,91 – 6,98 (m, 1 H) 7,05 (s, 2 H) 7,55 (s, 2 H) 7,69 (d, 2 H) 7,87 – 7,95 (m, 1 H) 8,34 – 8,43 (m, 1 H) 8,67 – 8,73 (m, 1 H) 9,48 – 9,57 (m, 1 H) 11,91 – 12,31 (m, 1 H).

Ejemplo 82: ácido (2R/ 2S)-3-[3-({(2R/ 2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico



Paso 82.1: ácido (2E)-3-[3-({(2R/2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilacrílico

Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 85 mg del intermediario 14 con 41 mg de ácido (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de etiléster con 73 mg de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) dio 16 mg del compuesto del título como el compuesto mayoritario de una mezcla de compuestos.

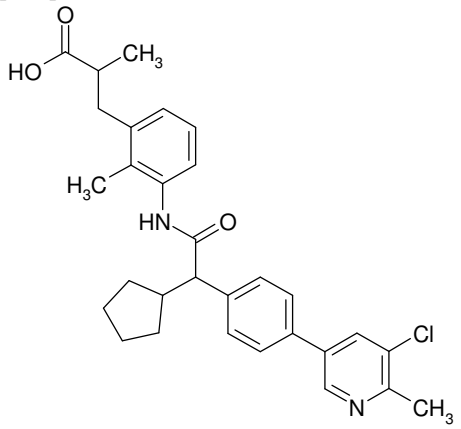
Paso 82.2: ácido (2R/ 2S)-3-[3-({(2R/ 2S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)-fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico

Se disolvieron 16 mg del ácido metilacrílico crudo 82.1 en 10 ml de THF/ metanol 1:1, se agregaron 50 mg de paladio sobre carbón (10%) y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno 1 bar a temperatura ambiente hasta completarse la conversión. El catalizador se retiró

por filtración, el material filtrado se evaporó hasta secar y se purificó por HPLC preparativa para dar 5,1 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 – 1,08 (m, 4 H) 1,30 – 1,74 (m, 6 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,54 (s, 3 H) 2,59 – 2,65 (m, 2 H) 2,87 – 2,98 (m, 1 H) 3,50 – 3,58 (m, 1 H) 6,90 – 6,99 (m, 1 H) 7,00 – 7,10 (m, 2 H) 7,50 – 7,61 (m, 2 H) 7,70 – 7,78 (m, 2 H) 7,93 – 8,04 (m, 1 H) 8,61 – 8,71 (m, 1 H) 9,49 – 9,57 (m, 1 H) 11,94 – 12,38 (m, 1 H).

Ejemplo 83: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 1



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del intermediario 13-2 con 156 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de etiléster con 141 mg de NaOH (32%) en 4 ml

de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 30 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 1 (6,3 mg, ejemplo 83) & 2 (5,7 mg, ejemplo 84) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 30 mg / 2 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 4 x 0,5 ml).

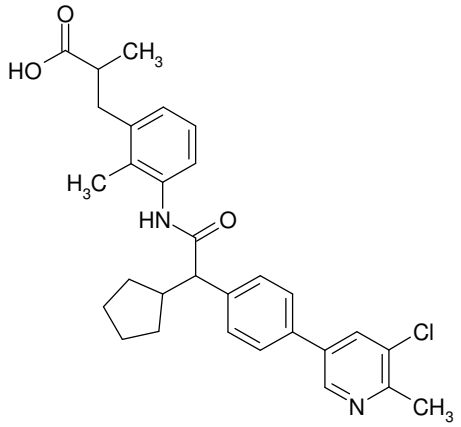
HPLC preparativa quiral: Rt: 9,0 – 12,5 min.

HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol (1:1), inyección: 5 µl; Rt: 3,39 min.

Rotación óptica: +18,3° (1,4 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 (m, 4 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,02 (s, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,60 – 2,66 (m, 2 H) 2,87 – 2,99 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 6,91 – 7,09 (m, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,75 (d, 1 H) 9,52 (s, 1 H).

Ejemplo 84: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]-2-metilpropanoico, estereoisómero 2



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 250 mg del intermediario 13-2 con 156 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de etiléster con 141 mg de NaOH (32%) en 4 ml de etanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 30 mg de una mezcla de los dos diastereómeros que se separaron en sus dos estereoisómeros 2 (5,7 mg, ejemplo 84) & 1 (6,3 mg, ejemplo 83) por HPLC preparativa quiral (método 4; solvente: hexano / etanol 75:25 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 15 ml/min; solución: 30 mg / 2 ml de DCM/MeOH (1:1); inyección: 4 x 0,5 ml).

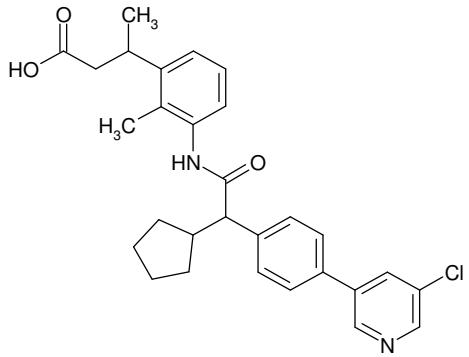
HPLC preparativa quiral: Rt: 15,1 - 19,0 min.

HPLC analítica, método 4: solvente: hexano/ etanol 74:26 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución 1 mg/ ml de etanol/ metanol (1:1), inyección: 5 µl; Rt: 6,85 min.

Rotación óptica: -40,3° (1,2 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (d, 4 H) 1,35 – 1,73 (m, 6 H) 1,81 – 1,92 (m, 1 H) 2,03 (s, 3 H) 2,58 (s, 5 H) 2,88 – 2,99 (m, 1 H) 3,49 – 3,57 (m, 1 H) 7,04 (m, 3 H) 7,56 (s, 2 H) 7,73 (s, 2 H) 8,14 – 8,20 (m, 1 H) 8,71 – 8,79 (m, 1 H) 9,47 – 9,56 (m, 1 H).

Ejemplo 85: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico

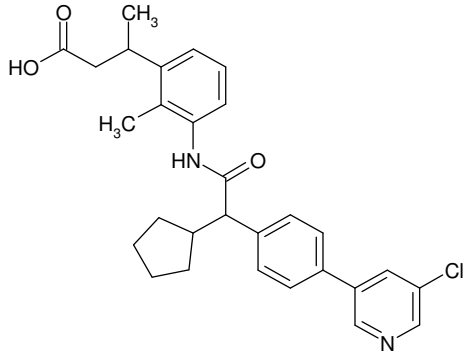


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 15 con 50,5 mg de ácido 5-cloropiridin-3-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 65 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,07 (m, 1 H) 1,12 (t, 3 H) 1,35 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,62 (m, 2 H) 3,39 (m, 2 H) 3,55 (d, 1 H) 6,95 – 7,11 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,61

(d, 1 H) 8,88 (s, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 86: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 1200 mg del intermediario 15 con 550 mg de ácido 5-cloropiridin-3-borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 850 mg del ejemplo 85 que se separó en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 86/ 87/ 88/ 89) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 850 mg / 7 ml de DCM/MeOH; inyección: 7 x 1 ml) dio 337 mg de una mezcla de los ejemplos 86/ 87 así como también 175 mg del ejemplo 88 y 155 mg del ejemplo 89. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / etanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 337 mg / 6 ml de DCM/MeOH; inyección: 6 x 1 ml) dio 95 mg del ejemplo 86 y

110 mg del ejemplo 87.

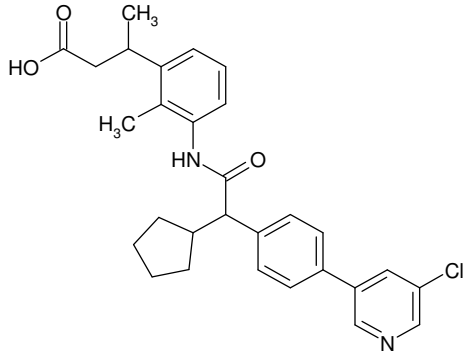
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 5,4 – 6,9 min.

HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ etanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 3,38 min.

Rotación óptica: +35,3° (5,0 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,07 (m, 1 H) 1,08 – 1,18 (m, 3 H) 1,33 – 1,74 (m, 6 H) 1,81 – 1,94 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,58 – 2,68 (m, 1 H) 3,37 – 3,47 (m, 2 H) 3,49 – 3,61 (m, 1 H) 6,94 – 7,12 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,26 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 11,58 – 12,29 (m, 1 H).

Ejemplo 87: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 2



HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 7,0 – 9,1 min.

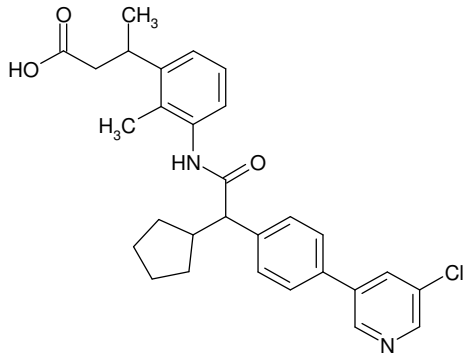
HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ etanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/

min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,84 min.

Rotación óptica: -29,9° (5,0 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 - 1,06 (m, 1 H) 1,07 - 1,17 (m, 3 H) 1,33 - 1,75 (m, 6 H) 1,79 - 1,96 (m, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 3,38 (m, 2 H) 3,53 (d, 1 H) 6,96 - 7,14 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,26 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 11,71 - 12,31 (m, 1 H).

Ejemplo 88: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3



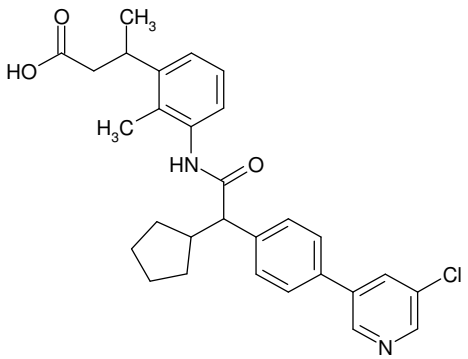
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 7,0 - 9,3 min.

HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,18 min.

Rotación óptica: +29,3° (5,0 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 – 1,06 (m, 1 H) 1,13 (m, 3 H) 1,34 – 1,77 (m, 6 H) 1,81 – 1,95 (m, 1 H) 2,06 (s, 3 H) 2,58 – 2,70 (m, 1 H) 3,38 (m, 2 H) 3,53 (d, 1 H) 6,96 – 7,12 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,26 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 11,83 – 12,26 (m, 1 H).

Ejemplo 89: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 4



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 9,3 – 12,5 min.

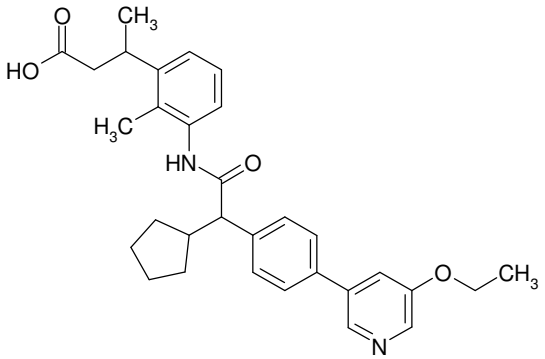
HPLC analítica, método 3: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 5,93 min.

Rotación óptica: -30,6° (5,0 mg/ml de DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 – 1,07 (m, 1 H) 1,14 (d, 3 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,81 – 1,95 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,57 – 2,70 (m, 2 H) 3,36 – 3,46 (m, 2 H) 3,50 –

3,60 (m, 1 H) 6,95 – 7,12 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,26 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 11,83 – 12,25 (m, 1 H).

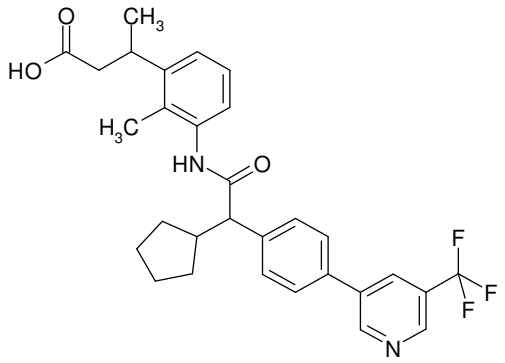
Ejemplo 90: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 15 con 80 mg de 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 52 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,37 (t, 3 H) 1,41 – 1,75 (m, 6 H) 1,88 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,41 – 2,47 (m, 2 H) 2,63 (d, 1 H) 3,40 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 4,20 (q, 2 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,04 – 7,10 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 7,61 (s, 1 H) 7,72 (d, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 91: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico

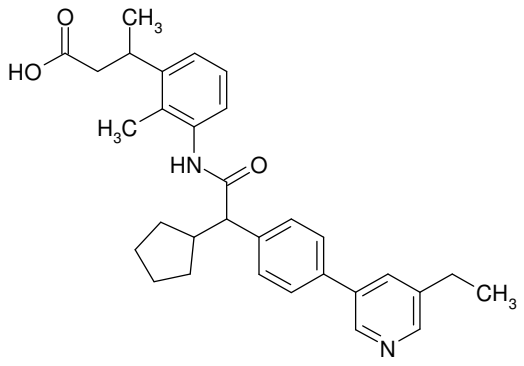


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 150 mg del intermediario 15 con 61 mg de ácido 3 [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 75 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,35 - 1,75 (m, 6 H) 1,83 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,46 (d, 2 H) 2,60 - 2,69 (m, 1 H) 3,40 (d, 1 H) 3,56 (d, 1 H) 7,00 (br. s., 1 H) 7,07 (s, 2 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

Ejemplo 92: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-

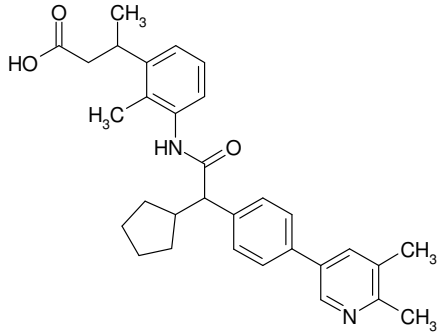
metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 33 mg de ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 32 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,08 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,25 (t, 3 H) 1,33 - 1,77 (m, 6 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,00 - 2,14 (m, 3 H) 2,69 (m, 3 H) 3,51 - 3,59 (m, 1 H) 6,95 - 7,14 (m, 3 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 7,70 (d, 2 H) 7,92 (s, 1 H) 8,43 (d, 1 H) 8,71 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 11,47 - 12,28 (m, 1 H).

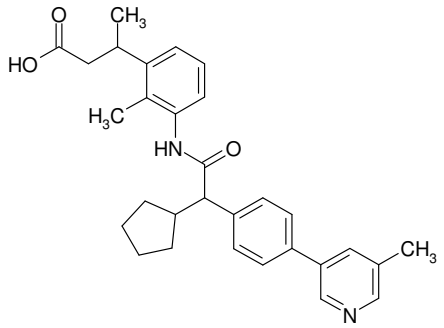
Ejemplo 93: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5,6-dimetilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 51 mg de 2,3-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 25 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,08 (m, 1 H) 1,10 – 1,17 (m, 3 H) 1,33 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 2,58 – 2,71 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 6,94 – 7,14 (m, 3 H) 7,52 (d, 2 H) 7,66 (d, 2 H) 7,82 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,67 – 12,28 (m, 1 H).

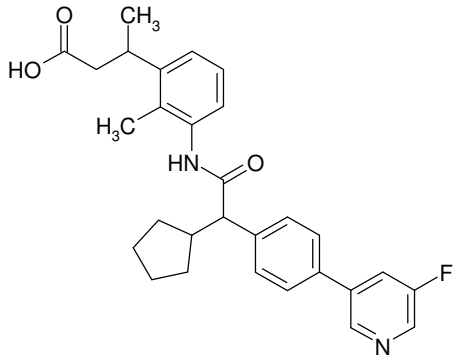
Ejemplo 94: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 30 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 28 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,08 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,34 - 1,77 (m, 6 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,34 - 2,40 (m, 3 H) 2,59 - 2,70 (m, 1 H) 3,48 - 3,59 (m, 1 H) 6,93 - 7,13 (m, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 7,69 (d, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,69 (d, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 11,59 - 12,33 (m, 1 H).

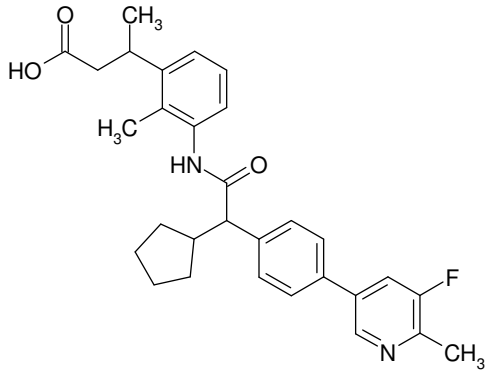
Ejemplo 95: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 31 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 29 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,08 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,33 – 1,77 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,59 – 2,70 (m, 1 H) 3,51 – 3,59 (m, 1 H) 6,94 – 7,15 (m, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,03 – 8,12 (m, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 11,30 – 12,38 (m, 1 H).

Ejemplo 96: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico

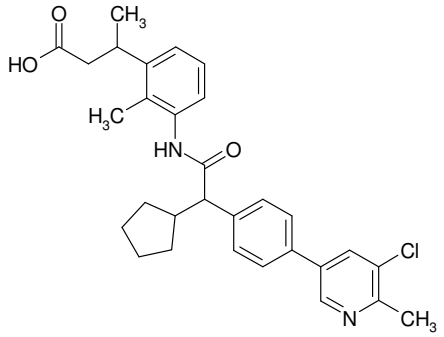


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 68 mg de ácido (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 11 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 – 1,08 (m, 1 H) 1,13 (t, 3 H) 1,33 – 1,74 (m, 6 H) 1,81 – 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,58 – 2,66 (m, 1 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 6,96 – 7,04 (m, 1 H) 7,05 – 7,12 (m, 2 H) 7,54 (d, 2 H) 7,73 (d, 2

H) 7,92 – 8,03 (m, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H) 11,60 – 12,25 (m, 1 H).

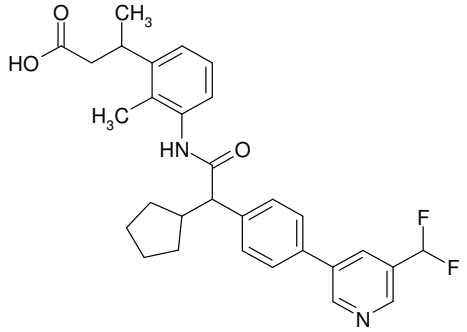
Ejemplo 97: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 55 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 38 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 – 1,07 (m, 1 H) 1,09 – 1,18 (m, 3 H) 1,31 – 1,76 (m, 6 H) 1,81 – 1,92 (m, 1 H) 2,03 – 2,12 (m, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,61 – 2,70 (m, 1 H) 3,50 – 3,56 (m, 1 H) 6,96 – 7,04 (m, 1 H) 7,04 – 7,13 (m, 2 H) 7,52 – 7,60 (m, 2 H) 7,70 – 7,79 (m, 2 H) 8,15 – 8,22 (m, 1 H) 8,73 – 8,80 (m, 1 H) 9,50 – 9,58 (m, 1 H).

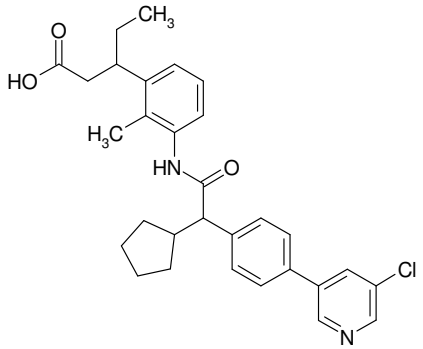
Ejemplo 98: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(difluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 15 con 38 mg de ácido [5-(difluorometil)piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 32 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,98 - 1,08 (m, 1 H) 1,09 - 1,17 (m, 3 H) 1,35 - 1,75 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,18 - 7,39 (m, 1 H) 7,58 (d, 2 H) 7,78 (d, 2 H) 8,27 (s, 1 H) 8,77 (d, 1 H) 9,09 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

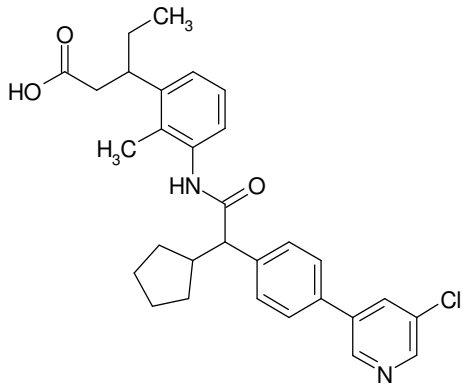
Ejemplo 99: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 16 con 36 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de metiléster con 193 mg de NaOH (32%) en metanol/ agua (5,5 ml/ 2,6 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 25 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,61 – 0,75 (m, 3 H) 0,96 – 1,08 (m, 1 H) 1,59 (m, 8 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,38 – 2,47 (m, 1 H) 2,59 – 2,69 (m, 1 H) 3,51 – 3,58 (m, 1 H) 6,97 – 7,13 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (dd, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,55 (d, 1 H).

Ejemplo 100: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, estereoisómero 1



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 310 mg del intermediario 16 con 150 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de metiléster con 958 mg de NaOH (32%) en 21 ml de THF/ etanol/ agua (3:3:1) dio 360

mg del ejemplo 99 que se separó en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 100/ 101/ 102/ 103) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 6; solvente: hexano / etanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 25 ml/min; solución: 360 mg / 3,75 ml de DCM/MeOH; inyección: 15 x 0,25 ml) dio 72 mg del ejemplo 100 y 75 mg del ejemplo 101 así como también 128 mg de una mezcla de los ejemplos 102/ 103. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 20 ml/min; solución: 128 mg / 2,5 ml de DCM/MeOH; inyección: 5 x 0,5 ml) dio 57 mg del ejemplo 102 y 55 mg del ejemplo 103.

HPLC preparativa quiral, método 6: Rt: 8,8 - 9,5 min.

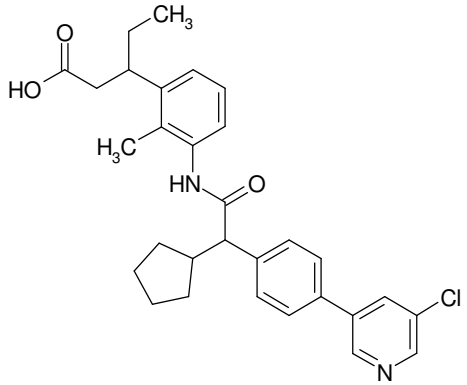
HPLC analítica, método 6: solvente: hexano/ etanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,69 min.

Rotación óptica: -52,6° (1,8 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 (t, 3 H) 0,94 - 1,09 (m, 1 H) 1,31 - 1,76 (m, 8 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 2,07 (s, 3 H) 2,60 - 2,71 (m, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 7,03 (s, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,64 - 12,19 (m, 1 H).

Ejemplo 101: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-

fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, estereoisómero 2



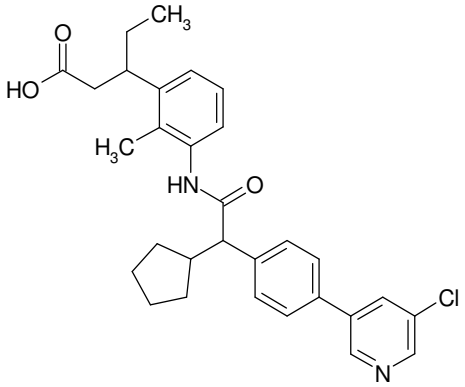
HPLC preparativa quiral, método 6: Rt: 9,5 – 10,5 min.

HPLC analítica, método 6: solvente: hexano/ etanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 5,69 min.

Rotación óptica: +55,0° (2,5 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, 3 H) 0,98 – 1,07 (m, 1 H) 1,33 – 1,73 (m, 8 H) 1,82 – 1,96 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,59 – 2,71 (m, 1 H) 3,53 (d, 1 H) 6,96 – 7,13 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,65 – 12,22 (m, 1 H).

Ejemplo 102: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, estereoisómero 3



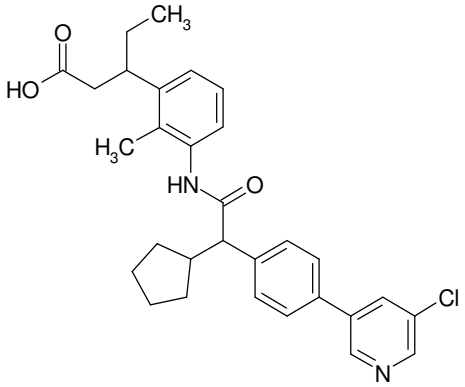
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 5,3 – 6,7 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 2,41 min.

Rotación óptica: +53,6° (2,3 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,68 (t, 3 H) 0,98 – 1,08 (m, 1 H) 1,60 (m, 8 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,07 (s, 3 H) 2,59 – 2,69 (m, 1 H) 3,55 (d, 1 H) 7,06 (dd, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,74 – 12,17 (m, 1 H).

Ejemplo 103: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, estereoisómero 4



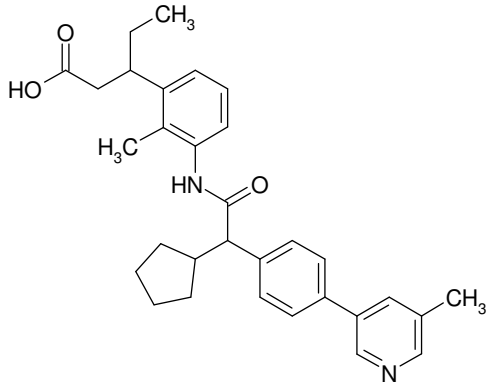
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 8,0 – 10,0 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 3,97 min.

Rotación óptica: -56,4° (3,1 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,70 (t, 3 H) 0,97 – 1,07 (m, 1 H) 1,36 – 1,74 (m, 8 H) 1,83 – 1,94 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,60 – 2,71 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 6,95 – 7,13 (m, 3 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,60 (d, 1 H) 8,88 (d, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,69 – 12,17 (m, 1 H).

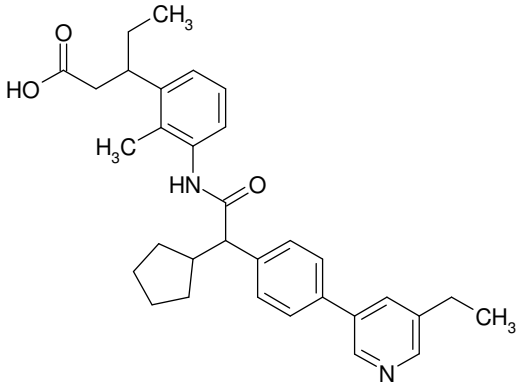
Ejemplo 104: ácido (3R/S)-3-[3-({(2RS)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 16 con 32 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de metiléster con 200 mg de NaOH (32%) en 11 ml de metanol/ agua (3:1) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 22 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 (d, 3 H) 0,97 – 1,09 (m, 1 H) 1,34 – 1,73 (m, 8 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,60 – 2,68 (m, 1 H) 3,49 – 3,57 (m, 1 H) 7,04 (d, 3 H) 7,55 (d, 2 H) 7,69 (dd, 2 H) 7,90 (s, 1 H) 8,40 (d, 1 H) 8,69 (d, 1 H) 9,50 – 9,55 (m, 1 H).

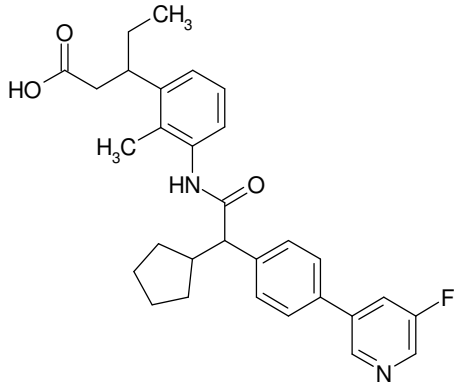
Ejemplo 105: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 16 con 35 mg de ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de metiléster con 190 mg de NaOH (32%) en metanol/ agua (5,6 ml/ 2,7 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 16 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,69 (d, 3 H) 0,99 – 1,07 (m, 1 H) 1,25 (t, 3 H) 1,34 – 1,74 (m, 8 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,39 – 2,48 (m, 1 H) 2,69 (d, 3 H) 3,49 – 3,58 (m, 1 H) 7,05 (s, 3 H) 7,55 (d, 2 H) 7,70 (dd, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,39 – 8,48 (m, 1 H) 8,67 – 8,76 (m, 1 H) 9,48 – 9,57 (m, 1 H) 11,63 – 12,25 (m, 1 H).

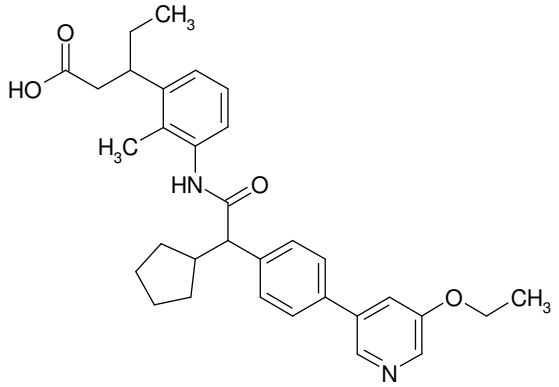
Ejemplo 106: ácido 3-[3-({[4-(5-Fluoropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, estereoisómero 4



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 16 con 33 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de metiléster con 199 mg de NaOH (32%) en metanol/ agua (5,7 ml/ 2,7 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 32 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,63 – 0,74 (m, 3 H) 0,96 – 1,08 (m, 1 H) 1,34 – 1,73 (m, 8 H) 1,83 – 1,93 (m, 1 H) 2,07 (d, 3 H) 2,38 – 2,47 (m, 1 H) 2,60 – 2,68 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 6,97 – 7,12 (m, 3 H) 7,57 (d, 2 H) 7,77 (dd, 2 H) 8,07 (d, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

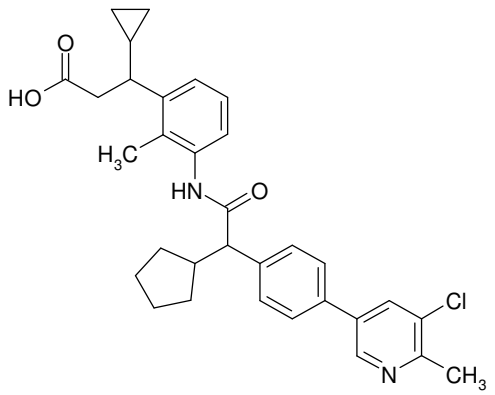
Ejemplo 107: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 16 con 39 mg de ácido (5-etoxipiridin-3-il)borónico seguida por saponificación de metiléster con 189 mg de NaOH (32%) en metanol/ agua (5,4 ml/ 2,6 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 38 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 - 1,07 (m, 1 H) 1,37 (t, 3 H) 1,58 (d, 8 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 2,08 (d, 3 H) 2,35 - 2,44 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 4,20 (d, 2 H) 7,05 (dd, 3 H) 7,54 (d, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,72 (dd, 2 H) 8,25 (d, 1 H) 8,48 (d, 1 H) 9,53 (d, 1 H).

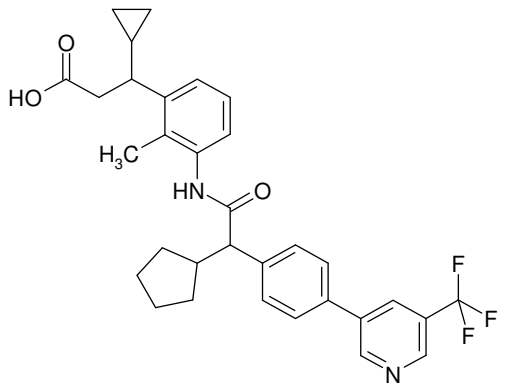
Ejemplo 108: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 53 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 36 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,09 - 0,05 (m, 1 H) 0,11 - 0,34 (m, 2 H) 0,39 - 0,53 (m, 1 H) 0,96 - 1,10 (m, 2 H) 1,33 - 1,74 (m, 6 H) 1,80 - 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,58 (s, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 3,51 (s, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,74 (d, 2 H) 8,18 (d, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

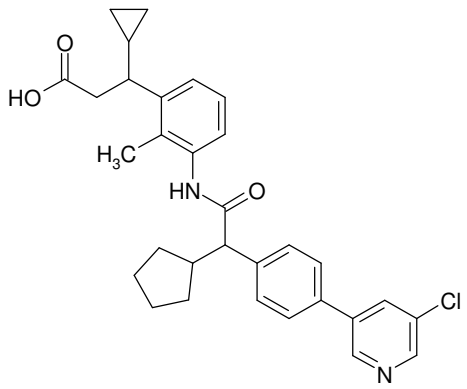
Ejemplo 109: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 40 mg de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 35 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,06 - 0,03 (m, 1 H) 0,13 - 0,21 (m, 1 H) 0,23 - 0,32 (m, 1 H) 0,41 - 0,52 (m, 1 H) 0,97 - 1,10 (m, 2 H) 1,35 - 1,74 (m, 6 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,58 (m, 2 H) 2,60 - 2,68 (m, 1 H) 2,69 - 2,77 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,59 (d, 2 H) 7,83 (dd, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 8,95 (s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,54 (s, 1 H).

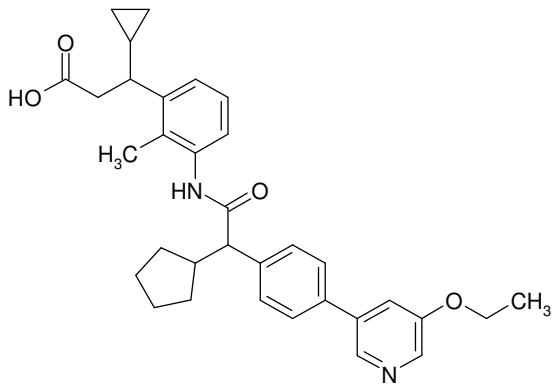
Ejemplo 110: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 33 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 29 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,08 - 0,04 (m, 1 H) 0,12 - 0,22 (m, 1 H) 0,22 - 0,33 (m, 1 H) 0,42 - 0,52 (m, 1 H) 0,98 - 1,11 (m, 2 H) 1,34 - 1,73 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,56 - 2,68 (m, 3 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 3,51 - 3,57 (d, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,56 (d, 2 H) 7,76 (m, 2 H) 8,22 - 8,28 (m, 1 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 8,86 - 8,91 (m, 1 H) 9,52 - 9,56 (m, 1 H).

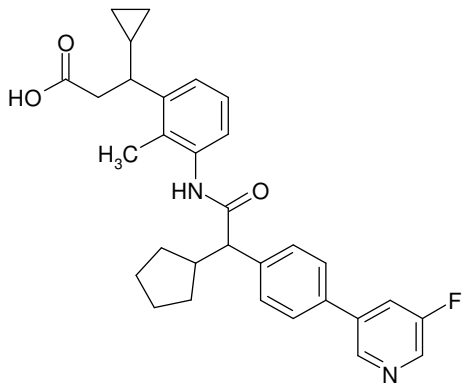
Ejemplo 111: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 35 mg de ácido (5-etoxipiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 29 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,07 - 0,04 (m, 1 H) 0,13 - 0,21 (m, 1 H) 0,22 - 0,31 (m, 1 H) 0,42 - 0,51 (m, 1 H) 0,98 - 1,09 (m, 2 H) 1,37 (m, 9 H) 1,82 - 1,93 (m, 1 H) 2,00 - 2,06 (m, 3 H) 2,56 - 2,65 (m, 3 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 3,50 - 3,56 (d, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 2 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,55 (s, 2 H) 7,59 - 7,63 (m, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 8,24 - 8,27 (m, 1 H) 8,46 - 8,49 (m, 1 H) 9,50 - 9,54 (m, 1 H).

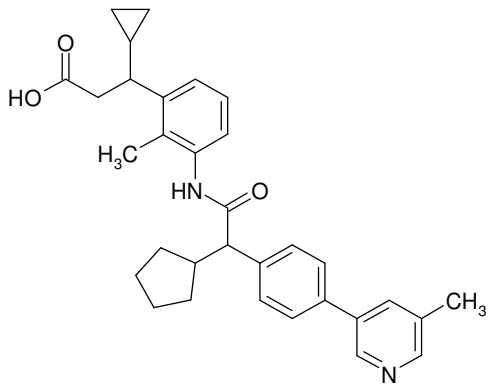
Ejemplo 112: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-fluoropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 29 mg de ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 29 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,08 - 0,04 (m, 1 H) 0,12 - 0,32 (m, 2 H) 0,40 - 0,52 (m, 1 H) 0,97 - 1,10 (m, 2 H) 1,35 - 1,73 (m, 6 H) 1,80 - 1,94 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,58 (m, 3 H) 2,70 - 2,77 (m, 1 H) 3,54 (d, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,56 (d, 2 H) 7,77 (d, 2 H) 8,03 - 8,12 (m, 1 H) 8,56 (d, 1 H) 8,81 (s, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

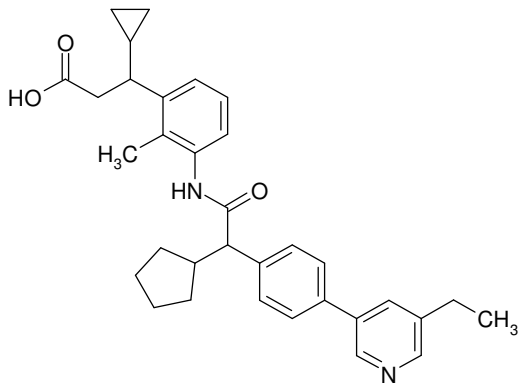
Ejemplo 113: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 29 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 22 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,09 - 0,05 (m, 1 H) 0,12 - 0,32 (m, 2 H) 0,40 - 0,53 (m, 1 H) 0,96 - 1,11 (m, 2 H) 1,33 - 1,75 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,59 (m, 3 H) 2,70 - 2,75 (m, 1 H) 3,50 - 3,56 (d, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,69 (d, 2 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 8,67 - 8,73 (m, 1 H) 9,53 (s, 1 H) 11,90 - 12,06 (m, 1 H).

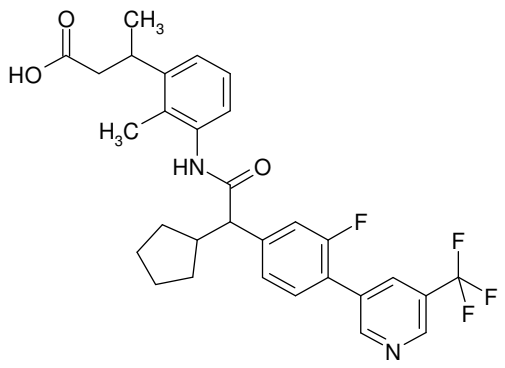
Ejemplo 114: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]-3-ciclopropilpropanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 17 con 31 mg de ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 33 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -0,08 - 0,03 (m, 1 H) 0,12 - 0,31 (m, 2 H) 0,40 - 0,52 (m, 1 H) 0,97 - 1,09 (m, 2 H) 1,25 (t, 3 H) 1,33 - 1,73 (m, 6 H) 1,80 - 1,93 (m, 1 H) 2,03 (d, 3 H) 2,58 (m, 2 H) 2,63 - 2,75 (m, 4 H) 3,52 (d, 1 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,54 (d, 2 H) 7,69 (d, 2 H) 7,91 (s, 1 H) 8,42 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 9,53 (s, 1 H).

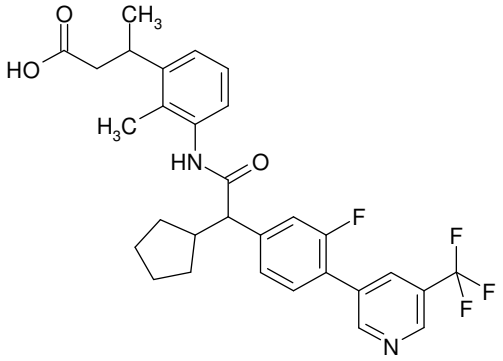
Ejemplo 115: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclopentil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 330 mg del intermediario 18 con 154 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de metiléster con 186 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 230 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 – 1,10 (m, 1 H) 1,15 (t, 3 H) 1,36 – 1,76 (m, 6 H) 1,82 – 1,96 (m, 1 H) 2,10 (d, 3 H) 2,59 – 2,71 (m, 1 H) 3,42 (m, 1 H) 3,61 (d, 1 H) 7,04 (dd, 1 H) 7,07 – 7,15 (m, 2 H) 7,38 – 7,48 (m, 2 H) 7,71 (t1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,02 (d, 1 H) 9,10 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H) 11,91 – 12,21 (m, 1 H).

Ejemplo 116: ácido 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 230 mg del ejemplo 115 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 116/ 117/ 118/ 119) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 6; solvente: hexano / etanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 25 ml/min; solución: 230 mg / 3,0 ml de DCM/MeOH; inyección: 10 x 0,3 ml) dio 46 mg del ejemplo 116 y 142 mg de una mezcla de los ejemplos 117/ 118/ 119. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 20 ml/min; solución: 142 mg / 2,4 ml de DCM/MeOH; inyección: 4 x 0,6 ml) dio 44 mg del ejemplo 117 y 92 mg de una mezcla de los ejemplos 118/ 119. Una tercera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 25 ml/min; solución: 92 mg / 2,0 ml de DCM/MeOH; inyección: 2 x 1,0 ml) dio 30 mg del ejemplo 118 y 25 mg del ejemplo 119.

HPLC preparativa quiral, método 6: Rt: 8,3 - 9,5 min.

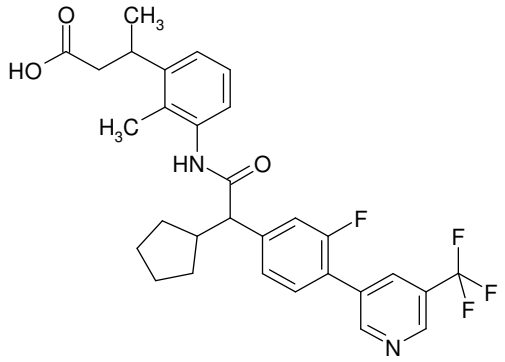
HPLC analítica, método 6: solvente: hexano/ etanol

80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 6,00 min.

Rotación óptica: -46,0° (3,2 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,09 (m, 1 H) 1,10 – 1,17 (m, 3 H) 1,35 – 1,75 (m, 6 H) 1,81 – 1,95 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 2,61 – 2,68 (m, 1 H) 3,38 – 3,45 (m, 1 H) 3,60 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,06 – 7,15 (m, 2 H) 7,38 – 7,51 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 11,76 – 12,24 (m, 1 H).

Ejemplo 117: ácido 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 2



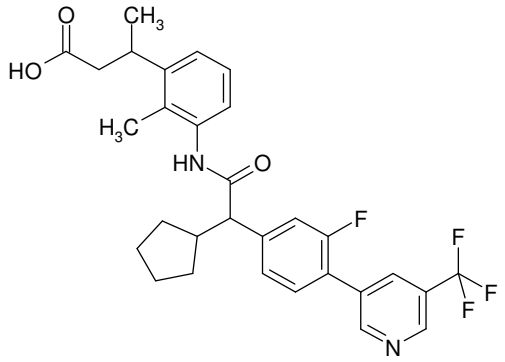
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 6,2 – 8,0 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,59 min.

Rotación óptica: -40,5° (2,8 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,09 (m, 1 H) 1,15 (d, 3 H) 1,34 – 1,76 (m, 6 H) 1,81 – 1,94 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,62 – 2,69 (m, 1 H) 3,39 – 3,45 (m, 1 H) 3,56 – 3,65 (m, 1 H) 6,97 – 7,05 (m, 1 H) 7,06 – 7,15 (m, 2 H) 7,36 – 7,51 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,01 (d, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 11,62 – 12,20 (m, 1 H).

Ejemplo 118: ácido 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 3



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 2,5 – 3,7 min.

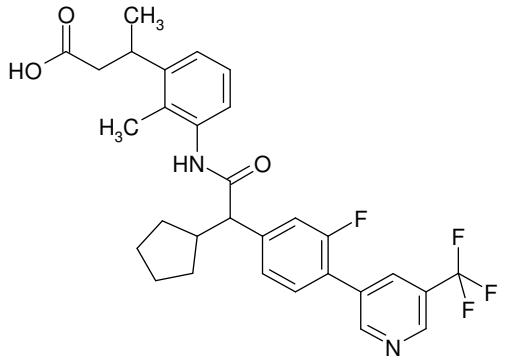
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 1,84 min.

Rotación óptica: +55,4° (2,2 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 – 1,09 (m, 1 H)

1,15 (d, 3 H) 1,60 (m, 6 H) 1,81 – 1,95 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,61 – 2,69 (m, 1 H) 3,41 (m, 1 H) 3,60 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,06 – 7,15 (m, 2 H) 7,38 – 7,51 (m, 2 H) 7,71 (s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,01 (d, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 11,84 – 12,22 (m, 1 H).

Ejemplo 119: ácido 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 4



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 5,1 – 6,4 min.

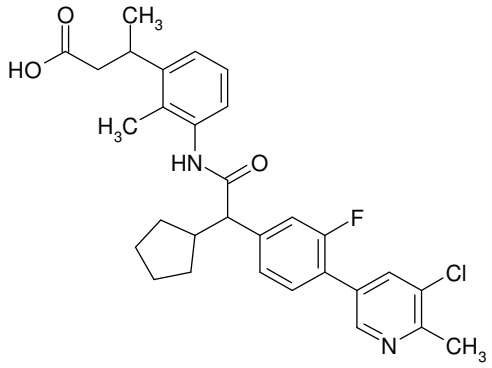
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,23 min.

Rotación óptica: +55,2° (2,7 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,09 (m, 1 H) 1,13 (d, 3 H) 1,60 (m, 7 H) 1,83 – 1,94 (m, 1 H) 2,09 (s, 3 H) 2,61 – 2,68 (m, 1 H) 3,38 – 3,44 (m, 1 H) 3,60 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 7,06 – 7,16 (m, 2 H) 7,38 – 7,51 (m, 2 H) 7,71

(s, 1 H) 8,40 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,09 (s, 1 H) 9,60 (s, 1 H) 11,78 – 12,31 (m, 1 H).

Ejemplo 120: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico

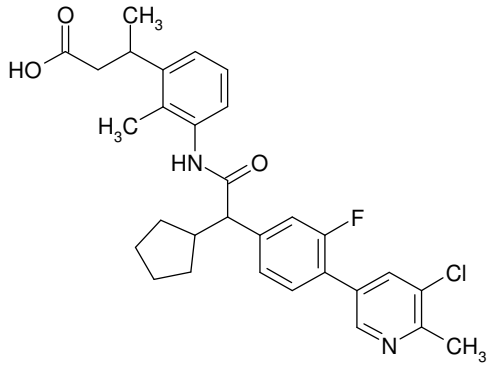


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 330 mg del intermediario 18 con 205 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de metiléster con 372 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 130 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,99 – 1,08 (m, 1 H) 1,14 (t3 H) 1,33 – 1,75 (m, 6 H) 1,81 – 1,93 (m, 1 H) 2,09 (d, 3 H) 2,60 (s, 4 H) 3,54 – 3,62 (d, 1 H) 6,97 – 7,05 (m, 1 H) 7,06 – 7,14 (m, 2 H) 7,39 (d, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,60 – 8,66 (m, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 11,76 – 12,28 (m, 1 H).

Ejemplo 121: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-

3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 130 mg del ejemplo 120 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 121/ 122/ 123/ 124) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 130 mg / 3,0 ml de DCM/MeOH; inyección: 3 x 1,0 ml) dio 28 mg del ejemplo 121, 28 mg del ejemplo 122 y 64 mg de una mezcla de los ejemplos 123/ 124. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 64 mg / 2,0 ml de DCM/MeOH; inyección: 2 x 1,0 ml) dio 20 mg del ejemplo 123 y 19 mg del ejemplo 124.

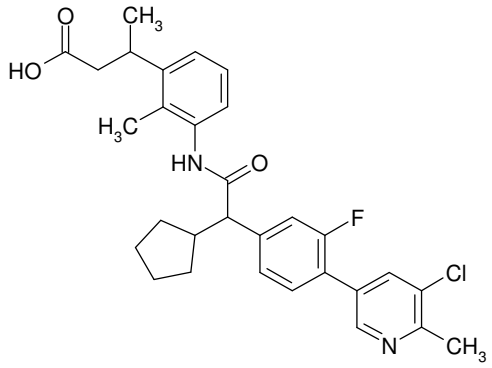
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 6,7 - 8,4 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,49 min.

Rotación óptica: +36,6° (1,4 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,08 (m, 1 H) 1,13 (d, 3 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,82 – 1,92 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,47 (s, 1 H) 2,60 (m, 4 H) 3,54 – 3,62 (d, 1 H) 6,99 – 7,05 (m, 1 H) 7,06 – 7,11 (m, 2 H) 7,34 – 7,44 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 122: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 2



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 9,1 – 11,2 min.

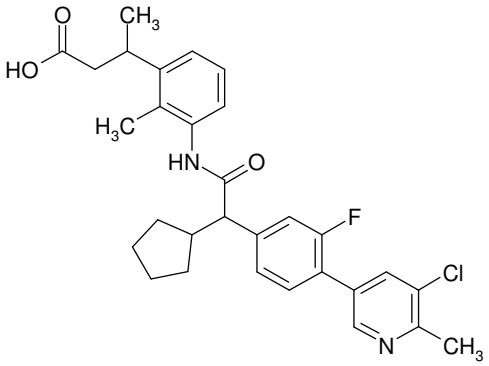
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 7,35 min.

Rotación óptica: -52,1° (1,8 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,04 (s, 1 H) 1,14 (d, 3 H) 1,32 – 1,73 (m, 6 H) 1,81 – 1,92 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H)

2,45 (m, 2 H) 2,60 (m, 4 H) 3,54 – 3,61 (d, 1 H) 6,98 – 7,04 (m, 1 H) 7,06 – 7,11 (m, 2 H) 7,39 (br. s., 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 123: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3



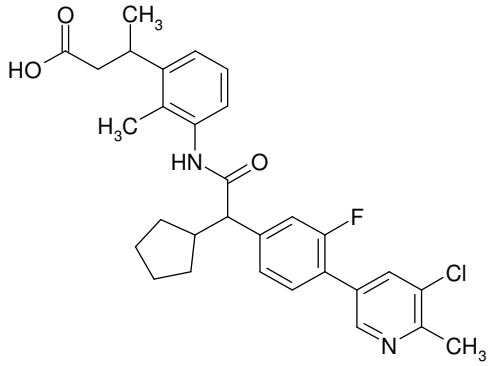
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 5,8 – 7,2 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 3,68 min.

Rotación óptica: +43,0° (1,4 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,08 (m, 1 H) 1,15 (d, 3 H) 1,35 – 1,73 (m, 6 H) 1,81 – 1,92 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,47 (m, 1 H) 2,60 (m, 4 H) 3,38 – 3,45 (m, 1 H) 3,55 – 3,61 (d, 1 H) 6,99 – 7,04 (m, 1 H) 7,06 – 7,11 (m, 2 H) 7,35 – 7,43 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 124: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 4



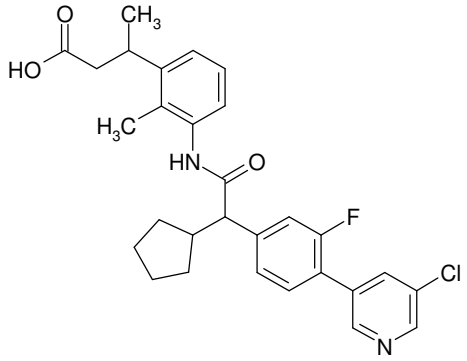
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 9,2 - 11,2 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 6,44 min.

Rotación óptica: -40,5° (2,0 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,03 - 1,08 (m, 1 H) 1,13 (d, 3 H) 1,34 - 1,74 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,60 (m, 4 H) 3,37 - 3,44 (m, 1 H) 3,57 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,62 (s, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

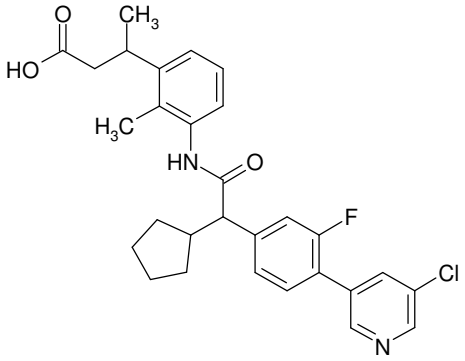
Ejemplo 125: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 330 mg del intermediario 18 con 127 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de metiléster con 645 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 230 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,00 - 1,07 (m, 1 H) 1,14 (t, 3 H) 1,34 - 1,75 (m, 6 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 2,09 (d, 3 H) 2,57 - 2,70 (m, 1 H) 3,39 - 3,45 (m, 1 H) 3,59 (d, 1 H) 6,98 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,35 - 7,47 (m, 2 H) 7,65 (t, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 12,04 (s, 1 H).

Ejemplo 126: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 200 mg del ejemplo 125 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 126/ 127/ 128/ 129) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 200 mg / 4,4 ml de DCM/MeOH; inyección: 4 x 1,1 ml) dio 57 mg del ejemplo 126, 66 mg del ejemplo 127 y 140 mg de una mezcla de los ejemplos 128/ 129. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 140 mg / 3,0 ml de DCM/MeOH; inyección: 4 x 0,75 ml) dio 35 mg del ejemplo 128 y 47 mg del ejemplo 129.

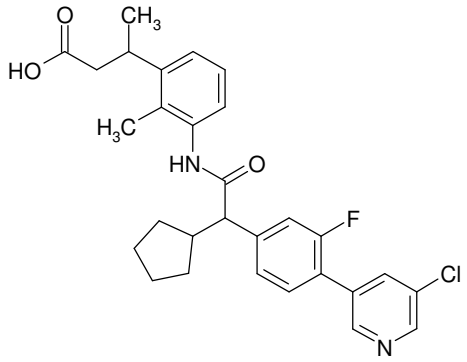
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 3,5 - 5,5 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,90 min.

Rotación óptica: +39,2° (2,3 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,08 (m, 1 H) 1,13 (d, 3 H) 1,35 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,57 – 2,69 (m, 1 H) 3,59 (d, 1 H) 7,04 (s, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,37 – 7,45 (m, 2 H) 7,65 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 127: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 2



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 8,5 – 10,1 min.

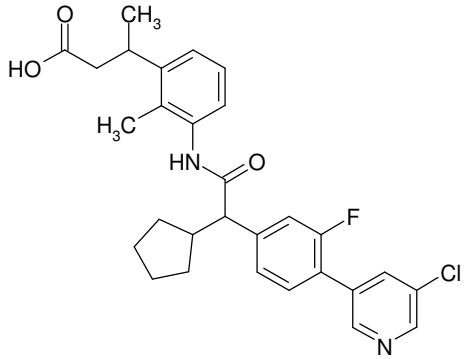
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 6,07 min.

Rotación óptica: -40,1° (2,0 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,02 – 1,08 (m, 1 H) 1,15 (d, 3 H) 1,34 – 1,74 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,57 – 2,69 (m, 1 H) 3,59 (d, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,36 – 7,46 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,16

(s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 128: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3



HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 6,6 – 8,0 min.

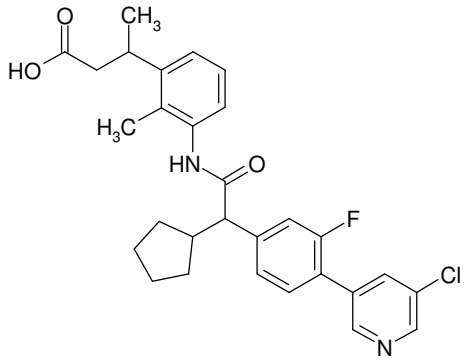
HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,21 min.

Rotación óptica: +56,0° (2,3 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 – 1,08 (m, 1 H) 1,15 (d, 3 H) 1,60 (m, 6 H) 1,82 – 1,93 (m, 1 H) 2,10 (s, 3 H) 2,56 – 2,69 (m, 1 H) 3,41 (m, 1 H) 3,59 (d, 1 H) 7,02 (d, 1 H) 7,06 – 7,13 (m, 2 H) 7,36 – 7,46 (m, 2 H) 7,60 – 7,69 (m, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

Ejemplo 129: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-

metilfenil]butanoico, estereoisómero 4



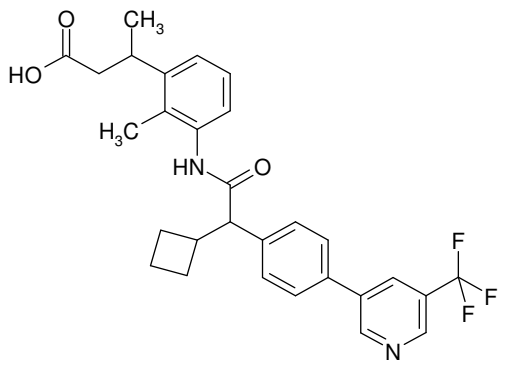
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 8,0 – 10,0 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 5,50 min.

Rotación óptica: -37,2° (3,4 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 – 1,09 (m, 1 H) 1,13 (d, 3 H) 1,34 – 1,75 (m, 6 H) 1,82 – 1,94 (m, 1 H) 2,08 (s, 3 H) 2,46 (m, 1 H) 2,58 – 2,68 (m, 1 H) 3,38 – 3,45 (m, 1 H) 3,59 (d, 1 H) 7,04 (d, 1 H) 7,07 – 7,12 (m, 2 H) 7,37 – 7,45 (m, 2 H) 7,61 – 7,69 (m, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,75 (t, 1 H) 9,58 (s, 1 H).

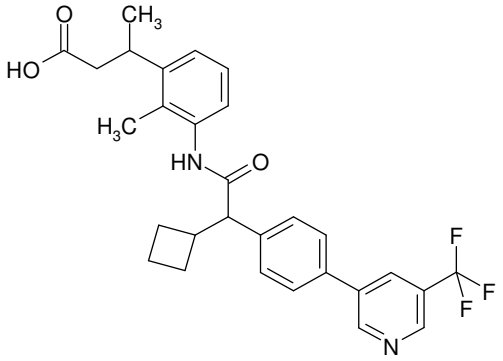
Ejemplo 130: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-Ciclobutil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 375 mg del intermediario 19 con 234 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de metiléster con 810 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (17,5 ml/ 5,8 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 300 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3 H) 1,58 – 1,68 (m, 1 H) 1,80 – 1,95 (m, 4 H) 2,09 (d, 3 H) 2,12 – 2,20 (m, 1 H) 2,98 – 3,12 (m, 1 H) 3,35 – 3,47 (m, 1 H) 3,84 (d, 1 H) 7,01 (dd, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,21 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 11,92 – 12,13 (m, 1 H).

Ejemplo 131: ácido 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 300 mg del ejemplo 130 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 131/ 132/ 133/ 134) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 300 mg / 6 ml de DCM/MeOH; inyección: 6 x 1,0 ml) dio 72 mg del ejemplo 131, 63 mg del ejemplo 132 y 165 mg de una mezcla de los ejemplos 133/ 134. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 20 ml/min; solución: 165 mg / 1,5 ml de DCM/MeOH; inyección: 1 x 1,5 ml) dio 49 mg del ejemplo 133 y 63 mg del ejemplo 134.

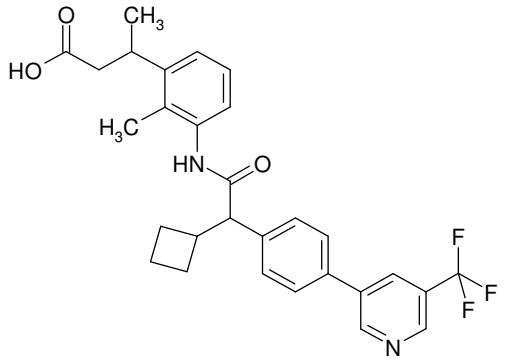
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 6,0 - 8,1 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,10 min.

Rotación óptica: +53,2° (2,1 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,57 – 1,67 (m, 1 H) 1,87 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,11 – 2,20 (m, 1 H) 2,99 – 3,11 (m, 1 H) 3,84 (d, 1 H) 6,98 – 7,04 (m, 1 H) 7,06 – 7,11 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,21 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 132: ácido 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 2



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 8,8 – 11,4 min.

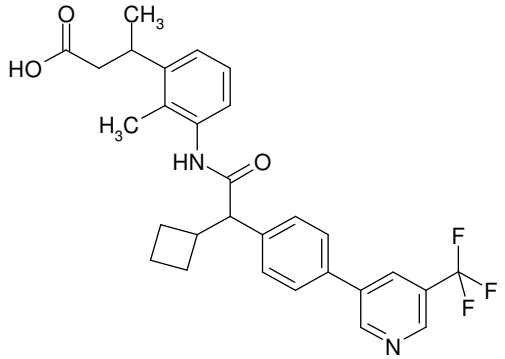
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 7,58 min.

Rotación óptica: -60,5° (2,1 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,57 – 1,67 (m, 1 H) 1,86 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,12 – 2,20 (m, 1 H) 2,97 – 3,11 (m, 1 H) 3,84 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,95

(s, 1 H) 9,22 (s, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 133: ácido 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 3



HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 6,3 - 7,8 min.

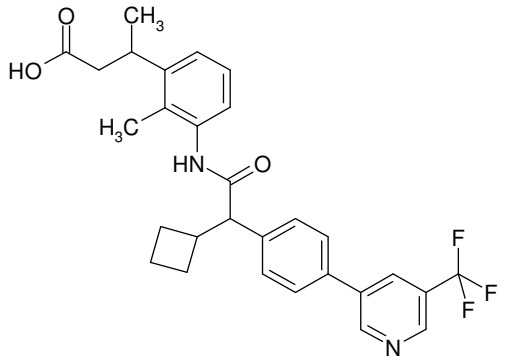
HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,53 min.

Rotación óptica: +66,5° (2,2 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,57 - 1,67 (m, 1 H) 1,78 - 1,95 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,12 - 2,20 (m, 1 H) 2,99 - 3,12 (m, 1 H) 3,38 - 3,45 (m, 1 H) 3,84 (d, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,82 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,21 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 134: ácido 3-{3-[(ciclobutil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-

metilfenil}butanoico, estereoisómero 4



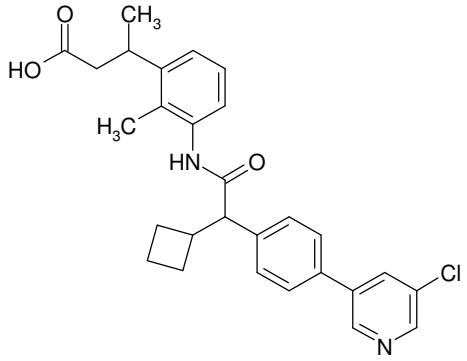
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 7,8 – 11,8 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 6,29 min.

Rotación óptica: -53,6° (2,2 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,57 – 1,68 (m, 1 H) 1,87 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 2,12 – 2,19 (m, 1 H) 2,97 – 3,12 (m, 1 H) 3,37 – 3,45 (m, 1 H) 3,84 (d, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 7,05 – 7,13 (m, 2 H) 7,55 (d, 2 H) 7,83 (d, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 8,95 (d, 1 H) 9,21 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

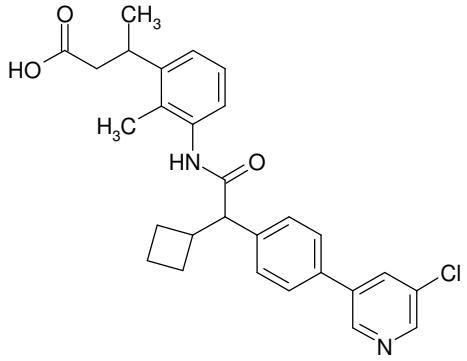
Ejemplo 135: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 375 mg del intermediario 19 con 193 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de metiléster con 815 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 260 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3 H) 1,55 – 1,70 (m, 1 H) 1,80 – 1,98 (m, 4 H) 2,08 (d, 3 H) 2,12 – 2,21 (m, 1 H) 2,97 – 3,11 (m, 1 H) 3,82 (d, 1 H) 6,95 – 7,04 (m, 1 H) 7,05 – 7,13 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 11,86 – 12,24 (m, 1 H).

Ejemplo 136: ácido (3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 260 mg del ejemplo 135 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 136/ 137/ 138/ 139) por HPLC preparativa quiral (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 260 mg / 3 ml de DCM/MeOH; inyección: 6 x 0,5 ml) para dar 52 mg del ejemplo 136, 58 mg del ejemplo 137, 55 mg del ejemplo 138 y 49 mg del ejemplo 139.

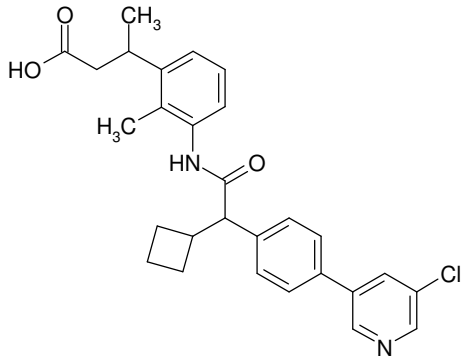
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 4,7 – 5,7 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 2,37 min.

Rotación óptica: +71,5° (2,7 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,57 – 1,68 (m, 1 H) 1,79 – 1,96 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,11 – 2,20 (m, 1 H) 2,96 – 3,11 (m, 1 H) 3,82 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,05 – 7,14 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,25 (t1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 137: ácido (3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 2



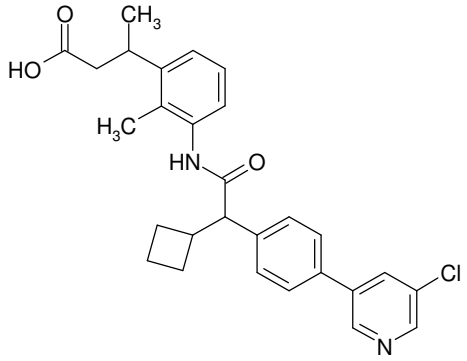
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 5,7 - 7,0 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 2,94 min.

Rotación óptica: -41,5° (2,4 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,56 - 1,68 (m, 1 H) 1,87 (m, 4 H) 2,03 - 2,10 (m, 3 H) 2,11 - 2,19 (m, 1 H) 2,95 - 3,11 (m, 1 H) 3,82 (d, 1 H) 7,01 (d1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 138: ácido (3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3



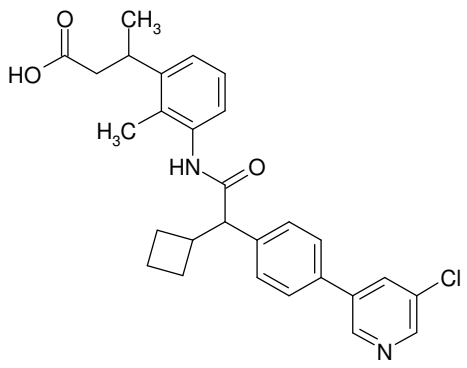
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 8,5 – 10,3 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,80 min.

Rotación óptica: +58,8° (2,2 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,57 – 1,66 (m, 1 H) 1,79 – 1,94 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 2,11 – 2,20 (m, 1 H) 2,96 – 3,10 (m, 1 H) 3,82 (d, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,05 – 7,13 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

Ejemplo 139: ácido (3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 4



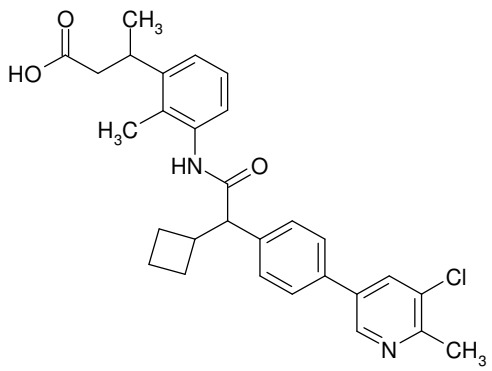
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 18,0 – 20,6 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 11,48 min.

Rotación óptica: -64,4° (2,5 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,56 – 1,69 (m, 1 H) 1,78 – 1,95 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,11 – 2,21 (m, 1 H) 2,97 – 3,11 (m, 1 H) 3,82 (d, 1 H) 7,00 (d, 1 H) 7,04 – 7,13 (m, 2 H) 7,52 (d, 2 H) 7,76 (d, 2 H) 8,25 (t, 1 H) 8,61 (d, 1 H) 8,87 (d, 1 H) 9,57 (s, 1 H).

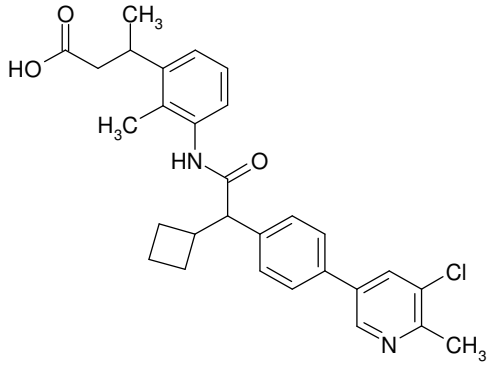
Ejemplo 140: ácido (3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 375 mg del intermediario 19 con 311 mg de 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina seguida por saponificación de metiléster con 346 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 110 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3 H) 1,56 – 1,66 (m, 1 H) 1,86 (m, 4 H) 2,08 (d, 3 H) 2,11 – 2,19 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 2,97 – 3,10 (m, 1 H) 3,80 (d, 1 H) 6,97 – 7,04 (m, 1 H) 7,05 – 7,11 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,55 (s, 1 H).

Ejemplo 141: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 110 mg del ejemplo 140 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 141/ 142/ 143/ 144) por HPLC preparativa quiral (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 110 mg / 1,5 ml de DCM/MeOH; inyección: 3 x 0,5 ml) para dar 20 mg del ejemplo 141, 21 mg del ejemplo 142, 21 mg del ejemplo 143 y 17 mg del ejemplo 144.

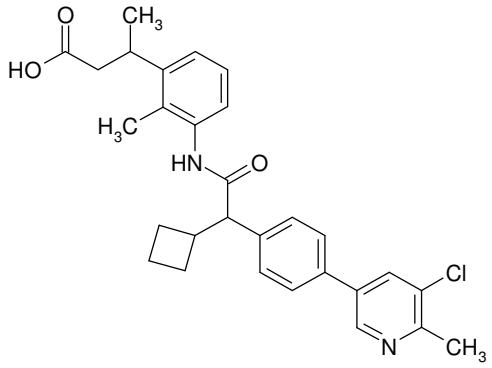
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 4,6 - 5,7 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 2,23 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,57 - 1,66 (m, 1 H) 1,80 - 1,94 (m, 4 H) 2,09 (m, 4 H) 2,58 (s, 3 H) 2,96 - 3,11 (m, 1 H) 3,76 - 3,85 (d, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 142: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico,

estereoisómero 2

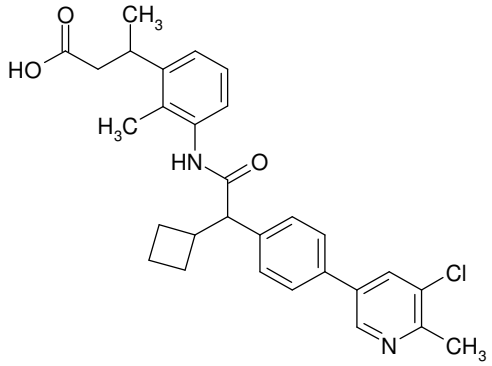


HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 6,4 – 7,8 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 3,55 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,56 – 1,67 (m, 1 H) 1,80 – 1,94 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 2,10 – 2,19 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 2,96 – 3,10 (m, 1 H) 3,76 – 3,85 (d, 1 H) 6,96 – 7,04 (m, 1 H) 7,05 – 7,12 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 143: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3

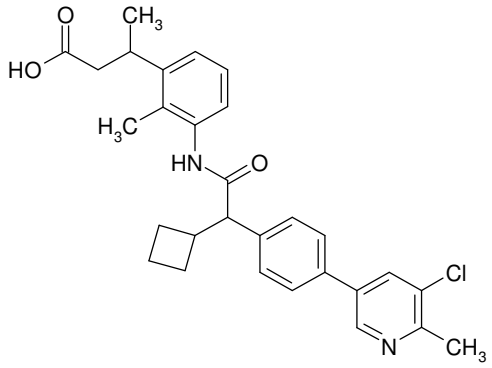


HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 8,2 – 9,9 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,63 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 3 H) 1,56 – 1,66 (m, 1 H) 1,86 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 2,11 – 2,18 (m, 1 H) 2,58 (s, 3 H) 2,97 – 3,11 (m, 1 H) 3,75 – 3,87 (d, 1 H) 6,96 – 7,04 (m, 1 H) 7,04 – 7,12 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 144: ácido 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 4

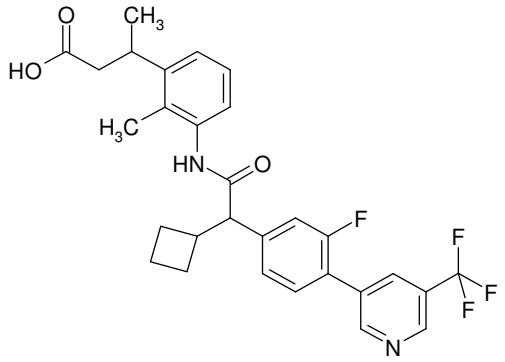


HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 30,0 – 37,7 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 21,02 min.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,57 – 1,66 (m, 1 H) 1,79 – 1,94 (m, 4 H) 2,09 (n, 4 H) 2,58 (s, 3 H) 2,95 – 3,09 (m, 1 H) 3,76 – 3,87 (d, 1 H) 6,94 – 7,02 (m, 1 H) 7,04 – 7,12 (m, 2 H) 7,50 (d, 2 H) 7,73 (d, 2 H) 8,17 (d, 1 H) 8,74 (d, 1 H) 9,56 (s, 1 H).

Ejemplo 145: ácido (3R/S)-3-(3-{[(2R/S)-2-ciclobutil-2-{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)butanoico

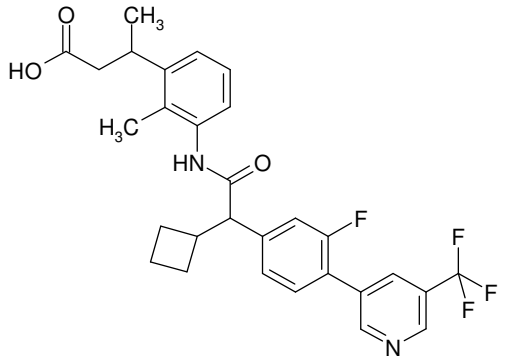


Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 320 mg del intermediario 20 con 154 mg de ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico seguida por saponificación de metiléster con 507 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 200 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3 H) 1,60 – 1,70 (m, 1 H) 1,82 – 1,95 (m, 4 H) 2,06 – 2,18 (m, 4 H) 3,00 – 3,10 (m, 1 H) 3,38 – 3,47 (m, 1 H) 3,87 (d, 1 H) 6,96 – 7,05 (m, 1 H) 7,07 – 7,15 (m, 2 H) 7,36 – 7,44 (m, 2 H) 7,70

(t, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,01 (d, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H) 11,94 - 12,16 (m, 1 H).

Ejemplo 146: ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, mezcla estereoisomérica 1



Se separaron 200 mg del ejemplo 145 en sus dos estereoisómeros así como también una mezcla estereoisomérica de otros dos esteroisómeros (ejemplos 146/ 147/ 148) por HPLC preparativa quiral (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 200 mg / 4,4 ml de DCM/MeOH; inyección: 4 x 1,1 ml) para dar 43 mg del ejemplo 147, 40 mg del ejemplo 148 y 85 mg del ejemplo 146 (mezcla estereoisomérica 1).

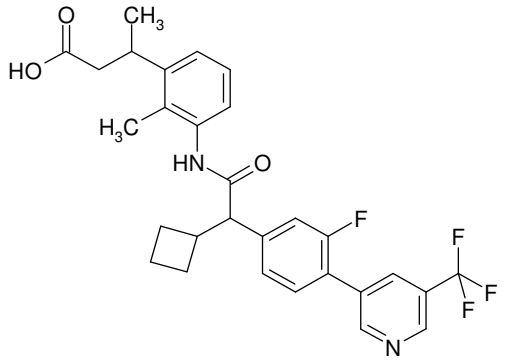
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 3,2 - 5,3 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 1,94/ 2,13 min.

Rotación óptica: +1,4° (2,8 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3,49 Hz, 3 H) 1,58 – 1,73 (m, 1 H) 1,90 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 2,99 – 3,13 (m, 1 H) 3,38 – 3,46 (m, 1 H) 3,78 – 3,94 (d, 1 H) 6,96 – 7,05 (m, 1 H) 7,06 – 7,14 (m, 2 H) 7,38 (s, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H) 11,78 – 12,21 (m, 1 H).

Ejemplo 147: ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 1



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 6,7 – 8,4 min.

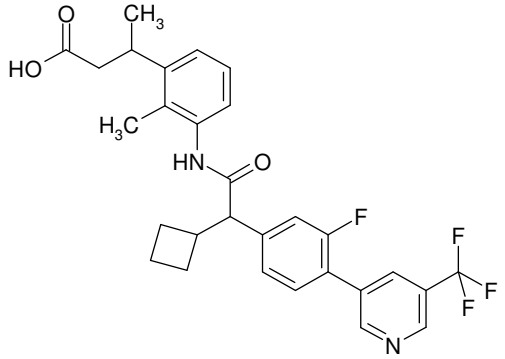
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,14 min.

Rotación óptica: +41,3° (2,0 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,59 –

1,70 (m, 1 H) 1,89 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 2,97 – 3,12 (m, 1 H) 3,88 (d, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 7,07 – 7,13 (m, 2 H) 7,34 – 7,44 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

Ejemplo 148: ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}butanoico, estereoisómero 2



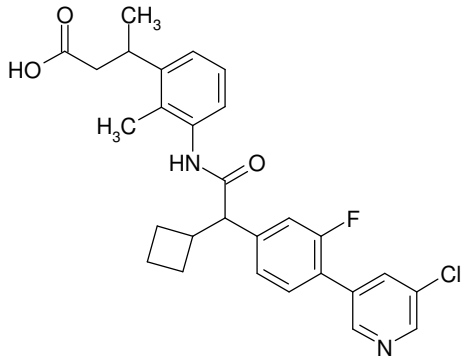
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 9,9 – 12,2 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 6,09 min.

Rotación óptica: -54,1° (2,5 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,58 – 1,70 (m, 1 H) 1,89 (m, 4 H) 2,11 (m, 4 H) 2,98 – 3,11 (m, 1 H) 3,85 (d, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,06 – 7,13 (m, 2 H) 7,34 – 7,44 (m, 2 H) 7,70 (s, 1 H) 8,39 (s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 9,63 (s, 1 H).

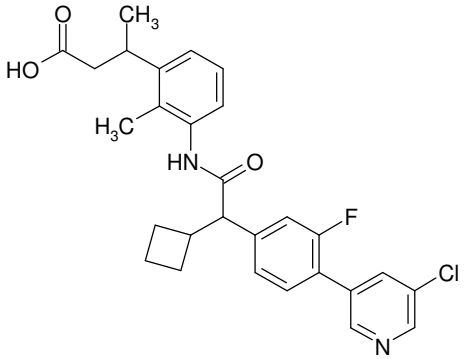
Ejemplo 149: ácido ((3R/S)-3-[3-({(2R/S)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil]-2-ciclobutilacetil}amino)-2-metilfenil]butanoico



Análogamente a las condiciones de acoplamiento de Suzuki del ejemplo 1, la reacción de 320 mg del intermediario 20 con 127 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico seguida por saponificación de metiléster con 565 mg de NaOH (32%) en etanol/ agua (7,5 ml/ 2,5 ml) y la purificación consecutiva mediante HPLC dieron 190 mg del compuesto del título.

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (dd, 3 H) 1,60 – 1,70 (m, 1 H) 1,82 – 1,95 (m, 4 H) 2,06 – 2,18 (m, 4 H) 2,99 – 3,11 (m, 1 H) 3,41 (s, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 6,97 – 7,05 (m, 1 H) 7,06 – 7,13 (m, 2 H) 7,32 – 7,41 (m, 2 H) 7,64 (t, 1 H) 8,16 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (t, 1 H) 9,62 (s, 1 H) 11,97 – 12,13 (m, 1 H).

Ejemplo 150: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 1



Se separaron 190 mg del ejemplo 149 en sus cuatro estereoisómeros (ejemplos 150/ 151/ 152/ 153) por HPLC preparativa quiral. Una primera separación HPLC (método 5; solvente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 190 mg / 3,6 ml de DCM/MeOH; inyección: 3 x 1,2 ml) dio 38 mg del ejemplo 150, 38 mg del ejemplo 151 y 90 mg de una mezcla de los ejemplos 152/ 153. Una segunda separación HPLC (método 4; solvente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v) +ácido fórmico 0,1%; velocidad de flujo: 50 ml/min; solución: 90 mg / 3,6 ml de DCM/MeOH; inyección: 2 x 1,8 ml) dio 27 mg del ejemplo 152 y 36 mg del ejemplo 153.

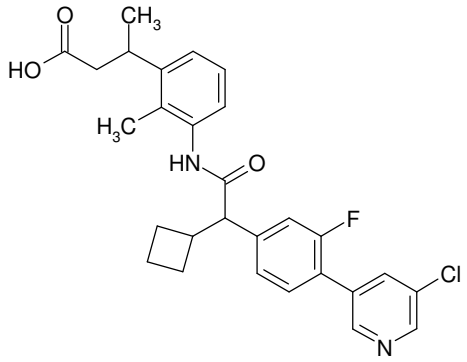
HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 9,5 - 10,5 min.

HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,76 min.

Rotación óptica: +52,6° (2,1 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,59 – 1,69 (m, 1 H) 1,82 – 1,96 (m, 4 H) 2,09 (s, 3 H) 2,12 – 2,19 (m, 1 H) 2,96 – 3,09 (m, 1 H) 3,38 – 3,45 (m, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 7,07 – 7,12 (m, 2 H) 7,33 – 7,41 (m, 2 H) 7,59 – 7,68 (m, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (t, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

Ejemplo 151: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 2



HPLC preparativa quiral, método 5: Rt: 11,1 – 12,6 min.

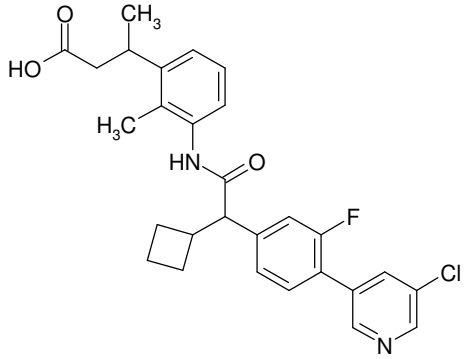
HPLC analítica, método 8: solvente: hexano/ 2-propanol 70:30 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 8,98 min.

Rotación óptica: -58,1° (2,6 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,60 – 1,69 (m, 1 H) 1,82 – 1,95 (m, 4 H) 2,11 (m, 4 H) 2,43 – 2,48

(m, 2 H) 2,98 – 3,09 (m, 1 H) 3,38 – 3,46 (m, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,07 – 7,11 (m, 2 H) 7,33 – 7,41 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,61 (s, 1 H).

Ejemplo 152: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 3



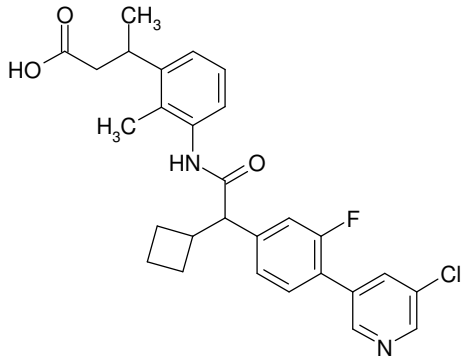
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 6,5 – 7,8 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 4,19 min.

Rotación óptica: +65,1° (2,3 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, 3 H) 1,59 – 1,70 (m, 1 H) 1,81 – 1,97 (m, 4 H) 2,10 (m, 4 H) 2,97 – 3,10 (m, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 7,01 (d, 1 H) 7,06 – 7,12 (m, 2 H) 7,31 – 7,41 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 9,62 (s, 1 H).

Ejemplo 153: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-3-fluorofenil](ciclobutil)acetil}amino)-2-metilfenil]butanoico, estereoisómero 4



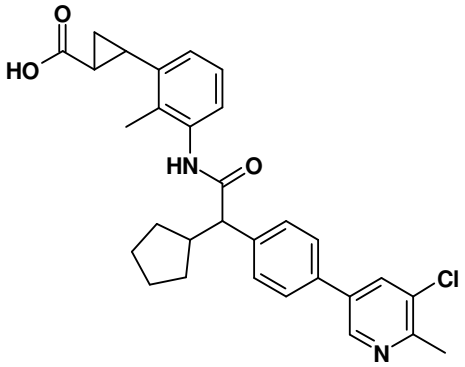
HPLC preparativa quiral, método 4: Rt: 7,8 – 10,4 min.

HPLC analítica, método 7: solvente: hexano/ 2-propanol 80:20 (v/v) + TFA 0,1%; velocidad de flujo: 1 ml/ min; inyección: 5 µl; 1 mg/ml de etanol/ metanol (1:1); Rt: 5,42 min.

Rotación óptica: -31,4° (3,1 mg/ml de metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 3 H) 1,60 – 1,70 (m, 1 H) 1,81 – 1,96 (m, 4 H) 2,06 – 2,11 (s, 3 H) 2,12 – 2,19 (m, 1 H) 2,96 – 3,10 (m, 1 H) 3,38 – 3,45 (m, 1 H) 3,86 (d, 1 H) 7,03 (d, 1 H) 7,07 – 7,12 (m, 2 H) 7,33 – 7,42 (m, 2 H) 7,64 (s, 1 H) 8,15 (d, 1 H) 8,66 (d, 1 H) 8,74 (t, 1 H) 9,60 (s, 1 H).

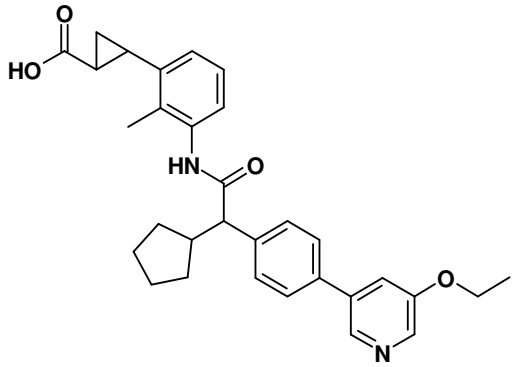
Ejemplo 154: ácido 2-[3-({2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]ciclopropancarboxílico



Se hicieron reaccionar 37 mg (78 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 21, con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1248 µL de NaOH (1M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 27 mg (63%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,03-1,87 (10H), 2,09 (3H), 2,24-2,39 (1H), 2,57 (3H), 2,70 (1H), 3,53 (2H), 6,82-6,93 (1H), 7,05 (2H), 7,53 (2H), 7,65-7,77 (2H), 8,17 (1H), 8,74 (1H), 9,60 (1H), 12,32 (1H) ppm.

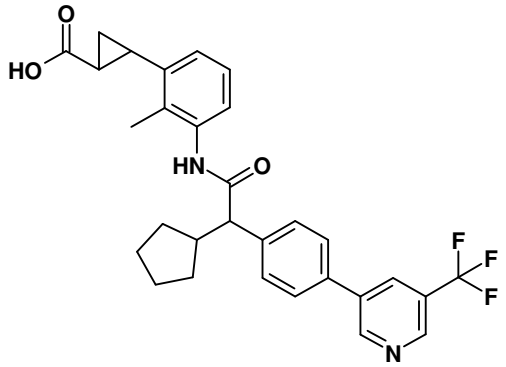
Ejemplo 155: ácido 2-[3-({2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]ciclopropancarboxílico



Se hicieron reaccionar 37 mg (78 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 21, con 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1248 µL de NaOH (1M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 13 mg (29%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,04 (1H), 1,36 (3H), 1,56 (5H), 1,67 (2H), 1,79-1,94 (2H), 2,09 (3H), 2,25-2,45 (1H), 2,70 (1H), 2,88 (1H), 3,53 (1H), 4,19 (2H), 6,88 (1H), 6,99-7,09 (2H), 7,12-7,23 (1H), 7,31-7,65 (3H), 7,65-7,84 (1H), 8,25 (1H), 8,47 (1H), 9,59 (1H), 12,32 (1H) ppm.

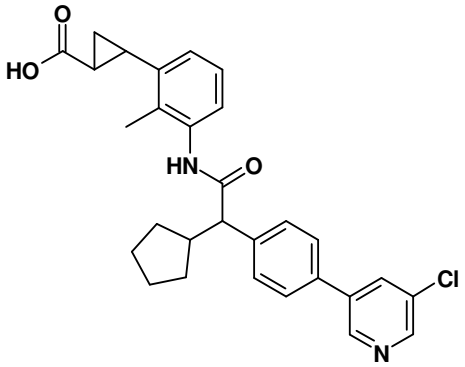
Ejemplo 156: ácido 2-(3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)ciclopropancarboxílico



Se hicieron reaccionar 37 mg (78 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 21, con ácido [5-(trifluorometil)-piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1248 µL de NaOH (1M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 9 mg (22%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,02 (1H), 1,27-1,64 (9H), 1,68 (1H), 1,76-1,94 (2H), 2,08 (3H), 2,22-2,47 (1H), 2,73 (1H), 2,88 (1H), 3,57 (1H), 6,87 (1H), 7,05 (2H), 7,46-7,62 (2H), 7,83 (2H), 8,46 (1H), 8,92-8,97 (1H), 9,21 (1H), 9,61 (1H) ppm.

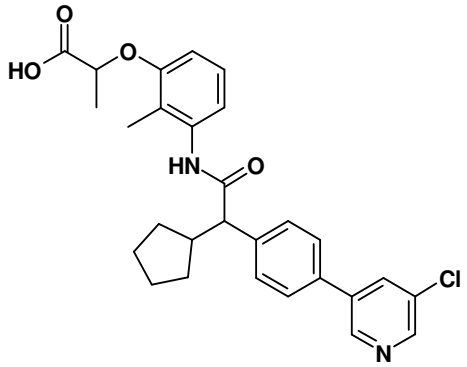
Ejemplo 157: ácido -2-(3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-cloropiridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxílico



Se hicieron reaccionar 28 mg (60 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-ciclopropancarboxilato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 21, con ácido (5-cloropiridin-3-il)-borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 780 µL de NaOH (1M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 9 mg (22%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,92-1,27 (1H), 1,29-1,64 (9H), 1,68 (1H), 1,76-1,97 (1H), 2,08 (3H), 2,33 (2H), 2,53-2,72 (1H), 3,52 (1H), 6,84-6,95 (1H), 7,00-7,21 (2H), 7,45-7,63 (2H), 7,76 (2H), 8,25 (1H), 8,60 (1H), 8,87 (1H), 9,60 (1H) ppm.

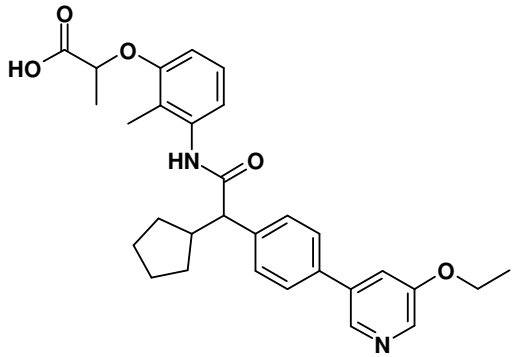
Ejemplo 158: ácido 2-[3-({2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenoxi]propanoico



Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 23, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 102 mg (68%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,01 (1H), 1,33-1,71 (6H), 1,79-1,90 (1H), 1,90-2,00 (3H), 2,06 (2H), 2,52-2,72 (2H), 3,55 (1H), 4,72-4,82 (1H), 6,60 (1H), 6,84 (1H), 6,98-7,06 (1H), 7,47-7,66 (2H), 7,76 (2H), 8,24 (1H), 8,60 (1H), 8,87 (1H), 9,53 (1H), 12,96 (1H) ppm.

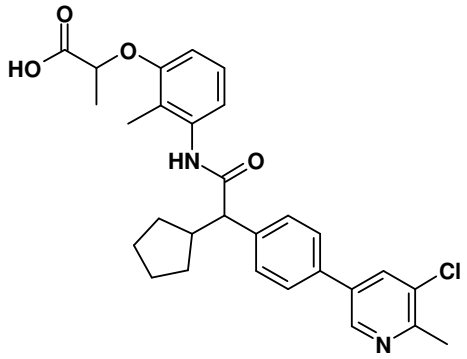
Ejemplo 159: ácido 2-[3-({2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenoxi]propanoico



Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 23, con 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 11 mg (7%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94-1,16 (1H), 1,31-1,69 (11H), 1,75-2,02 (4H), 2,52-2,72 (2H), 3,54 (1H), 4,19 (2H), 4,76 (1H), 6,60 (1H), 6,84 (1H), 7,02 (1H), 7,47-7,65 (3H), 7,71 (2H), 8,25 (1H), 8,47 (1H), 9,52 (1H), 12,96 (1H) ppm.

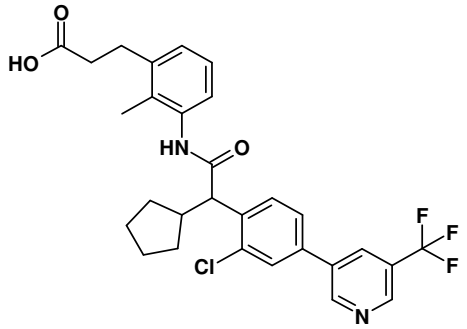
Ejemplo 160: ácido 2-[3-({2-ciclopentil-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenoxi]propanoico



Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 23, con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 49 mg (32%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,03 (1H), 1,34-1,54 (5H), 1,54-1,65 (2H), 1,69 (1H), 1,79-1,93 (1H), 1,98 (3H), 2,08 (1H), 2,53-2,68 (6H), 3,56 (1H), 4,78 (1H), 6,62 (1H), 6,85 (1H), 7,03 (1H), 7,55 (2H), 7,74 (2H), 8,18 (1H), 8,76 (1H), 9,53 (1H), 12,96 (1H) ppm.

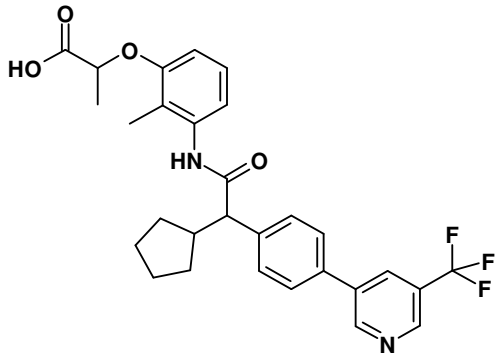
Ejemplo 161: ácido (R/S) 3-(3-{[{2-cloro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico



Se hicieron reaccionar 24 mg (100 µmol) 3-(3-amino-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 2, análogamente al intermediario 3 con ácido {2-cloro-4-[5-(trifluorometil)-piridin-3-il]fenil}(ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 33, para dar el producto protegido con tBu-éster que se sometió a HPLC preparativa. Después de la desprotección de tBu-éster del sólido obtenido con TFA en DCM (1:1) y el tratamiento posterior consecutivo se obtuvieron 9 mg (9%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,93-1,24 (2H), 1,44-1,65 (4H), 1,67-1,79 (1H), 1,82-1,93 (1H), 2,05 (3H), 2,44 (2H), 2,59-2,71 (1H), 2,81 (2H), 4,07 (1H), 6,95-7,08 (3H), 7,81-7,88 (2H), 8,00 (1H), 8,54 (1H), 8,97 (1H), 9,24 (1H), 9,64 (1H) ppm.

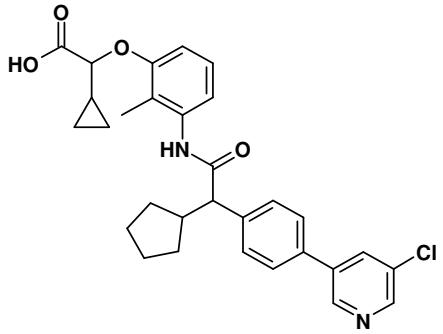
Ejemplo 162: ácido 2-(3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenoxi)propanoico



Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 23, con ácido [3-(trifluorometil)-fenil]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 111 mg (70%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94-1,18 (1H), 1,34-1,54 (6H), 1,54-1,75 (3H), 1,80-1,93 (1H), 1,94-2,03 (3H), 2,33-2,47 (1H), 2,53-2,70 (2H), 3,58 (1H), 4,78 (1H), 6,62 (1H), 6,85 (1H), 6,99-7,12 (1H), 7,51-7,67 (2H), 7,84 (2H), 8,47 (1H), 8,93-9,00 (1H), 9,23 (1H), 9,55 (1H), 12,94 (1H) ppm.

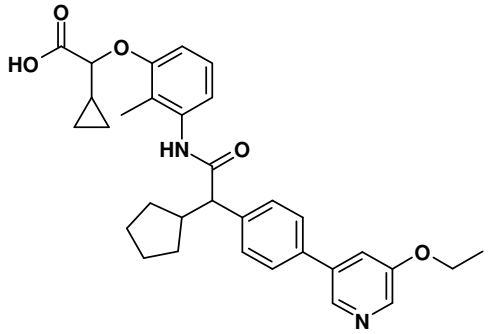
Ejemplo 163: ácido [3-({2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenoxi](ciclopropil)etanoico



Se hicieron reaccionar 154 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 25, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación de etiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 13 mg (8%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,43-0,64 (4H), 1,01 (1H), 1,28-1,64 (5H), 1,67 (1H), 1,86 (1H), 1,97 (3H), 2,06 (1H), 2,52-2,72 (1H), 3,55 (1H), 4,16 (1H), 6,53 (1H), 6,79-6,88 (1H), 7,00 (1H), 7,55 (2H), 7,76 (2H), 8,24 (1H), 8,60 (1H), 8,87 (1H), 9,53 (1H), 12,93 (1H) ppm.

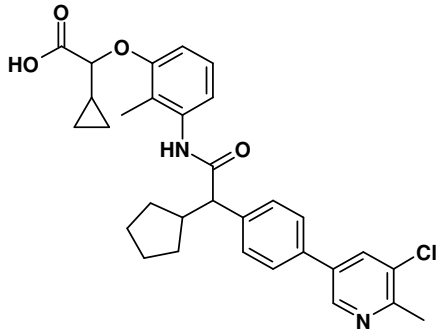
Ejemplo 164: ácido [3-({2-ciclopentil-2-[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenoxi](ciclopropil)etanoico



Se hicieron reaccionar 154 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de etilo metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 25, con 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación de etiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 11 mg (6%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,44-0,64 (4H), 1,01 (1H), 1,29-1,63 (8H), 1,67 (1H), 1,74-2,04 (4H), 2,51-2,72 (2H), 3,54 (1H), 4,12-4,26 (3H), 6,53 (1H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,43-7,65 (3H), 7,71 (2H), 8,25 (1H), 8,47 (1H), 9,52 (1H), 12,94 (1H) ppm.

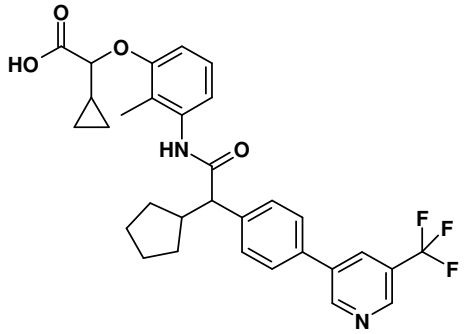
Ejemplo 165: ácido [3-({2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenoxi](ciclopropil)etanoico



Se hicieron reaccionar 154 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 25, con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación de etiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 13 mg (8%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,44-0,63 (4H), 0,94-1,09 (1H), 1,29-1,63 (6H), 1,85 (1H), 1,98 (3H), 2,52-2,71 (5H), 3,54 (1H), 4,16 (1H), 6,54 (1H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,53 (2H), 7,72 (2H), 8,16 (1H), 8,74 (1H), 9,53 (1H), 12,93 (1H) ppm.

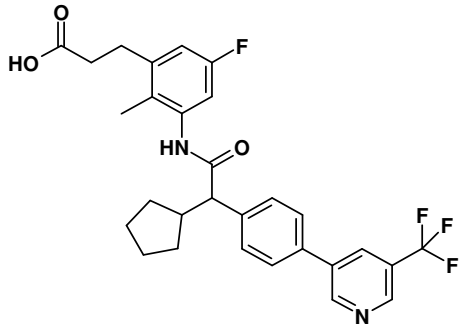
Ejemplo 166: ácido (3-{[2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenoxi)(ciclopropil)etanoico



Se hicieron reaccionar 154 mg (300 µmol) de 2-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenoxi)-propanoato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 25, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación de etiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 10 mg (6%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,44-0,63 (4H), 1,02 (1H), 1,28-1,64 (6H), 1,68 (1H), 1,86 (1H), 1,93-2,04 (3H), 2,52-2,72 (2H), 3,58 (1H), 3,54 (1H), 4,16 (1H), 6,54 (1H), 6,83 (1H), 7,00 (1H), 7,58 (2H), 7,82 (2H), 8,46 (1H), 8,92-8,98 (1H), 9,21 (1H), 9,55 (1H), 12,85 (1H) ppm.

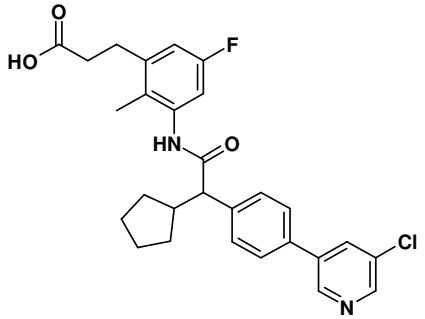
Ejemplo 167: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-5-fluoro-2-metilfenil}propanoico



Se hicieron reaccionar 175 mg (300 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 27, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 7000 µL de TFA y 100 µL de agua, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 131 mg (81%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,95-1,19 (1H), 1,33-1,54 (3H), 1,54-1,65 (2H), 1,66-1,76 (1H), 1,81-1,95 (1H), 2,02 (3H), 2,53-2,59 (1H), 2,59-2,71 (1H), 2,81 (2H), 3,34 (1H), 3,62 (1H), 6,86 (1H), 7,02 (1H), 7,60 (2H), 7,84 (2H), 8,47 (1H), 8,96 (1H), 9,19-9,28 (1H), 9,62 (1H), 12,20 (1H) ppm.

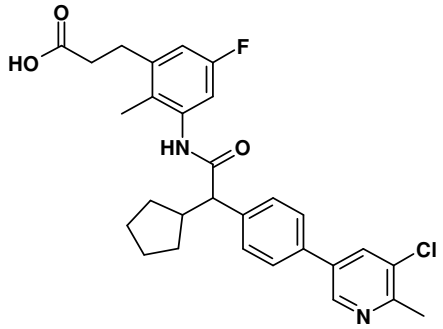
Ejemplo 168: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 155 mg (300 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 27, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 4000 µL de TFA y 100 µL de agua, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 95 mg (61%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,03 (1H), 1,27-1,46 (2H), 1,49 (1H), 1,53-1,64 (2H), 1,68 (1H), 1,87 (1H), 2,02 (3H), 2,33-2,49 (2H), 2,53-2,58 (1H), 2,64 (1H), 2,81 (2H), 3,61 (1H), 6,86 (1H), 7,00 (1H), 7,57 (2H), 7,78 (2H), 8,25 (1H), 8,61 (1H), 8,88 (1H), 9,61 (1H), 12,19 (1H)ppm.

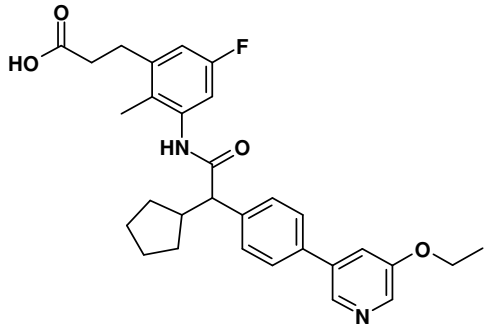
Ejemplo 169: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 155 mg (300 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 27, con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 4000 µL de TFA y 100 µL de agua, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 129 mg (84%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,94-1,17 (1H), 1,32-1,53 (3H), 1,53-1,65 (2H), 1,66-1,76 (1H), 1,80-1,95 (1H), 2,02 (3H), 2,32-2,68 (6H), 2,81 (2H), 3,60 (1H), 6,86 (1H), 7,02 (1H), 7,55 (2H), 7,74 (2H), 8,18 (1H), 8,75 (1H), 9,60 (1H), 12,19 (1H) ppm.

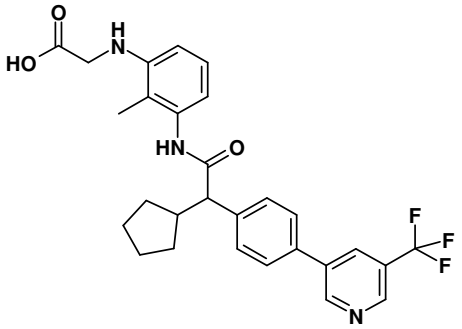
Ejemplo 170: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-etoxipiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-5-fluoro-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 155 mg (300 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-5-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 27, con 3-etoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 3000 µL de TFA y 100 µL de agua, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 6 mg (4%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,04 (1H), 1,31-1,69 (9H), 1,84 (1H), 2,00 (3H), 2,41-2,67 (3H), 2,80 (2H), 3,58 (1H), 4,18 (2H), 6,84 (1H), 7,01 (1H), 7,35-7,65 (3H), 7,71 (2H), 8,25 (1H), 8,47 (1H), 9,59 (1H), 12,20 (1H) ppm.

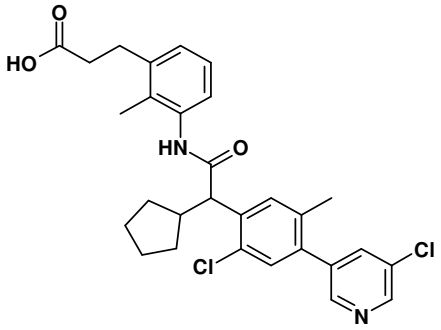
Ejemplo 171: (R/S) N-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}glicina



Se hicieron reaccionar 138 mg de (R/S) (300 µmol N-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)-glicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 29, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la saponificación del metiléster con 1500 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 4 mg (1%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,86-1,05 (1H), 1,10 (1H), 1,33-1,71 (6H), 1,76-1,92 (4H), 2,51-2,72 (1H), 3,54 (2H), 6,20 (1H), 6,38 (1H), 6,84-7,01 (1H), 7,58 (2H), 7,82 (2H), 8,46 (1H), 8,94 (1H), 9,21 (1H), 9,51 (1H) ppm.

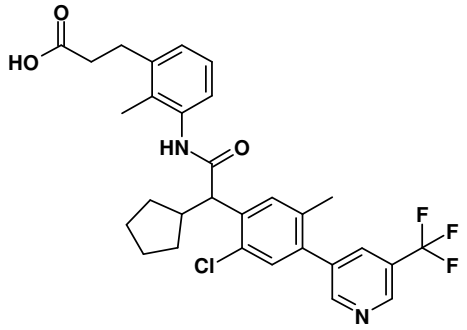
Ejemplo 172: ácido (R/S) 3-[3-({[2-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)-5-metilfenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 496 mg (900 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 31, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 120 mg (23%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,96-1,12 (1H), 1,40-1,68 (6H), 1,74 (1H), 1,80-1,97 (1H), 2,08 (3H), 2,21-2,29 (4H), 2,41-2.,55 (1H), 2,83 (2H), 4,04 (1H), 7,00-7,18 (3H), 7,42 (1H), 7,70 (1H), 8,06 (1H), 8,58 (1H), 8,66 (1H), 9,62 (1H), 12,19 (1H) ppm.

Ejemplo 173: ácido (R/S) 3-(3-{[{2-cloro-5-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico

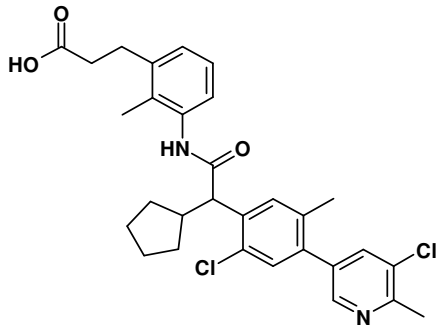


Se hicieron reaccionar 496 mg (900 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 31, con ácido [5-

(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 144 mg (24%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,96-1,12 (1H), 1,24 (1H), 1,32-1,49 (1H), 1,51-1,67 (4H), 1,75 (1H), 1,80-1,97 (1H), 2,09 (3H), 2,25 (3H), 2,41-2,49 (1H), 2,68 (1H), 2,83 (2H), 4,07 (1H), 7,00-7,11 (2H), 7,47 (1H), 7,72 (1H), 8,31 (1H), 8,93 (1H), 9,01 (1H), 9,63 (1H), 12,21 (1H) ppm.

Ejemplo 174: ácido (R/S) 3-[3-({[2-cloro-4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-5-metilfenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

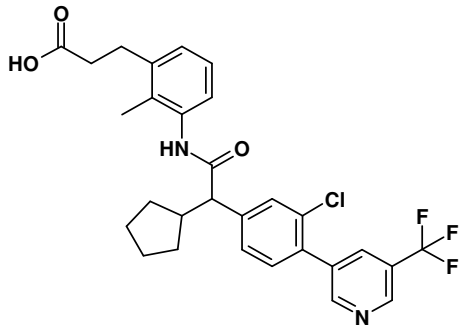


Se hicieron reaccionar 496 mg (900 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-cloro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 31, con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 128 mg

(24%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,05 (1H), 1,41-1,67 (5H), 1,74 (1H), 1,88 (1H), 2,08 (3H), 2,25 (3H), 2,33 (1H), 2,41-2,49 (1H), 2,53-2,69 (4H), 2,83 (2H), 4,03 (1H), 7,00-7,13 (3H), 7,37 (1H), 7,68 (1H), 7,97 (1H), 8,45 (1H), 9,61 (1H), 12,16 (1H) ppm.

Ejemplo 175: ácido (R/S) 3-[3-({[3-cloro-4-(5-(trifluorometil)piridin-3-y l)fenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico

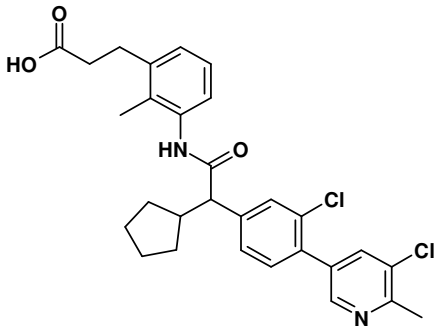


Se hicieron reaccionar 550 mg (1028 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 35, análogamente al intermediario 3 con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 83 mg (10%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,02-1,16 (1H), 1,33-1,43 (1H), 1,44-1,56 (2H), 1,56-1,65 (2H), 1,66-1,76 (1H), 1,88 (1H),

2,06 (3H), 2,44 (2H), 2,57-2,69 (1H), 2,82 (2H), 3,60 (1H), 6,99-7,10 (3H), 7,52-7,60 (2H), 7,69 (1H), 8,31-8,36 (1H), 8,97-9,05 (2H), 9,59 (1H)ppm.

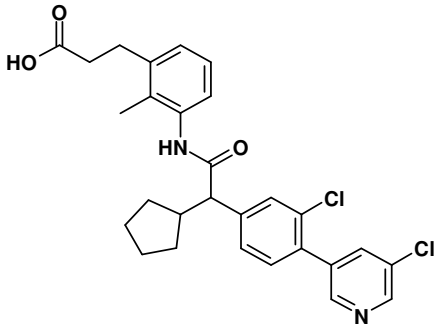
Ejemplo 176: ácido (R/S) 3-[3-({[3-cloro-4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 550 mg (1028 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 35, análogamente al intermediario 3 con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 158 mg (26%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,98-1,12 (1H), 1,22-1,76 (6H), 1,80-1,94 (1H), 2,06 (3H), 2,41-2,49 (2H), 2,53-2,70 (4H), 2,83 (2H), 3,58 (1H), 7,06 (2H), 7,35-7,55 (3H), 7,66 (1H), 8,01 (1H), 8,51 (1H), 9,59 (1H), 12,18 (1H) ppm.

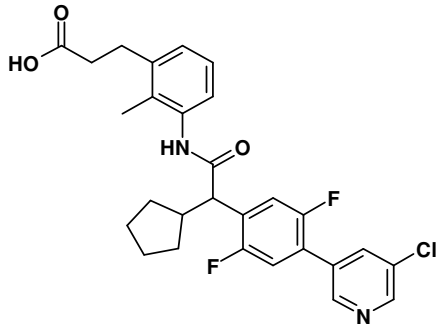
Ejemplo 177: ácido (R/S) 3-[3-({[3-cloro-4-(5-cloropiridin-3-il)fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 550 mg (1028 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-3-clorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 35, análogamente al intermediario 3 con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 84% del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,04 (1H), 1,19-1,71 (6H), 1,84 (2H), 2,04 (3H), 2,36-2,46 (2H), 2,81 (2H), 3,57 (1H), 6,96-7,21 (2H), 7,40-7,59 (3H), 7,66 (1H), 8,05 (1H), 8,57-8,72 (2H), 9,59 (1H), 12,21 (1H) ppm.

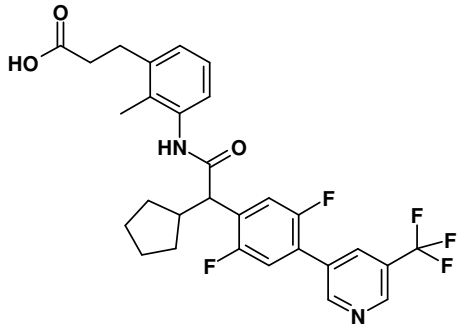
Ejemplo 178: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2,5-difluorofenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 523 mg (975 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 37, análogamente al intermediario 3 con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 94 mg (17%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,07 (1H), 1,51-1,66 (4H), 1,67-1,78 (1H), 1,80-1,93 (1H), 2,08 (3H), 2,41-2,49 (2H), 2,53-2,68 (2H), 2,83 (2H), 3,93 (1H), 7,00-7,22 (3H), 7,44-7,69 (2H), 8,22 (1H), 8,70 (1H), 8,78 (1H), 9,75 (1H), 12,16 (1H) ppm.

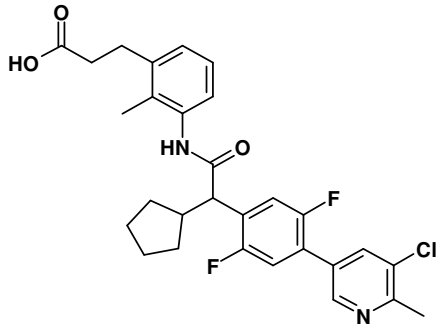
Ejemplo 179: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2,5-difluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico



Se hicieron reaccionar 523 mg (975 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 37, análogamente al intermediario 3 con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 87 mg (15%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,09 (1H), 1,46-1,67 (5H), 1,68-1,79 (1H), 1,88 (1H), 2,08 (3H), 2,42-2,49 (3H), 2,83 (2H), 3,94 (1H), 7,01-7,24 (3H), 7,51-7,76 (2H), 8,46 (1H), 9,01-9,08 (1H), 9,12 (1H), 9,76 (1H), 12,16 (1H) ppm.

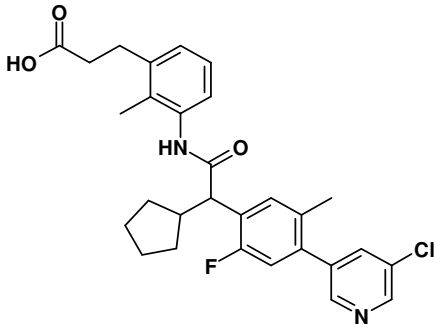
Ejemplo 180: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2,5-difluorofenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 523 mg (975 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2,5-difluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 37, análogamente al intermediario 3 con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 89 mg (16%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,06 (1H), 1,46-1,66 (5H), 1,72 (1H), 1,79-1,96 (1H), 2,07 (3H), 2,41-2,48 (3H), 2,61 (3H), 2,83 (2H), 3,92 (1H), 7,00-7,12 (3H), 7,60 (2H), 8,14 (1H), 8,66 (1H), 9,75 (1H), 12,16 (1H)ppm.

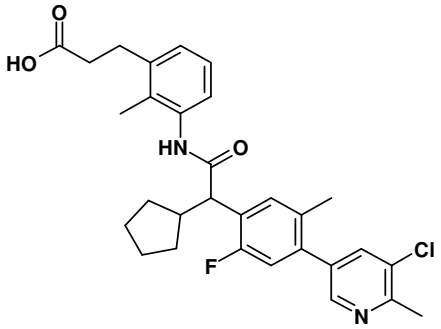
Ejemplo 181: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-2-fluoro-5-metilfenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 543 mg (1020 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 39, análogamente al intermediario 3 con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 129 mg (22%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,08 (1H), 1,43-1,67 (5H), 1,68-1,79 (1H), 1,80-1,95 (1H), 2,07 (3H), 2,23 (3H), 2,42-2,64 (3H), 2,83 (2H), 3,88 (1H), 7,00-7,11 (3H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,05 (1H), 8,58 (1H), 8,66 (1H), 9,65 (1H), 12,16 (1H) ppm.

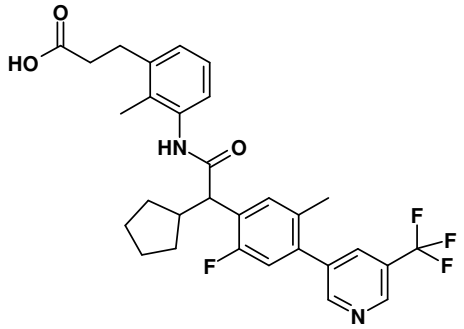
Ejemplo 182: ácido (R/S) 3-[3-({[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)-2-fluoro-5-metilfenil](ciclopentil)-acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 543 mg (1020 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 39, análogamente al intermediario 3 con 3-cloro-2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 148 mg (28%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,08 (1H), 1,43-1,66 (6H), 1,66-1,78 (1H), 1,79-1,93 (1H), 2,07 (3H), 2,23 (3H), 2,41-2,48 (1H), 2,60 (3H), 2,68 (1H), 2,83 (2H), 3,88 (1H), 7,00-7,11 (3H), 7,16 (1H), 7,60 (1H), 7,91-8,01 (1H), 8,41-8,49 (1H), 9,64 (1H), 12,16 (1H) ppm.

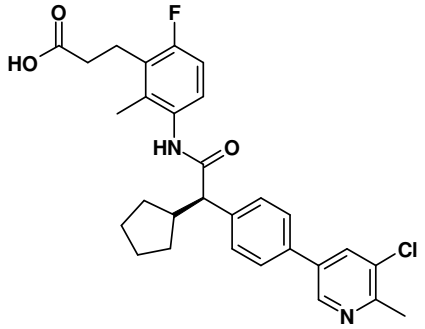
Ejemplo 183: ácido (R/S) 3-{3-[(ciclopentil{2-fluoro-5-metil-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)-amino]-2-metilfenil}propanoico



Se hicieron reaccionar 543 mg (1020 µmol) de (R/S) 3-(3-{[(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)(ciclopentil)-acetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 39, análogamente al intermediario 3 con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico para dar después de la desprotección de tBu-éster con 25000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 74 mg (12%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,07 (1H), 1,34-1,65 (5H), 1,71 (1H), 1,78-1,96 (1H), 2,06 (3H), 2,16-2,34 (1H), 2,36-2,53 (3H), 2,81 (2H), 3,88 (1H), 6,96-7,12 (3H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,28 (1H), 8,92 (1H), 8,99 (1H), 9,65 (1H), 12,16 (1H) ppm.

Ejemplo 184: ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-6-fluoro-2-metilfenil]propanoico



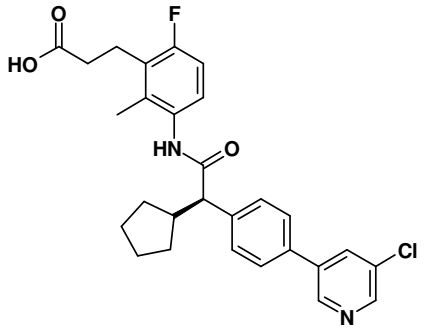
Se hicieron reaccionar 38 mg (150 µmol) de 3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 41, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 42, para dar el producto protegido con tBu-éster que se sometió a HPLC preparativa. Después de la desprotección de tBu-éster del sólido obtenido con TFA en DCM (1:1), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación se obtuvieron 31 mg (41%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,95-1,17 (1H), 1,34-1,63 (5H), 1,66-1,72 (1H), 1,80-1,93 (1H), 2,06 (3H), 2,32-2,49 (2H), 2,59 (3H), 2,81-2,89 (2H), 3,32 (1H), 3,52 (1H), 6,94 (1H), 7,04 (1H), 7,54 (1H), 7,68-7,78 (2H), 8,15-8,20 (1H), 8,73-8,77 (1H), 9,57 (1H), 12,23 (1H) ppm.

HPLC analítica, método 11: solvente: acetonitrilo / agua+ 0,1 % TFA, gradiente acetonitrilo 20% a 90% en 14 min; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ mL de MeOH, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 8,65 min.

Rotación óptica: -34,8° (9,4 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 185: ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-6-fluoro-2-metilfenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 38 mg (150 µmol) de 3-(3-amino-6-fluoro-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 41, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 45, para dar el producto protegido con tBu-éster que se sometió a HPLC preparativa. Después de la desprotección de tBu-éster del sólido obtenido con TFA en DCM (1:1), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación se obtuvieron 37 mg (48%) del compuesto del título.

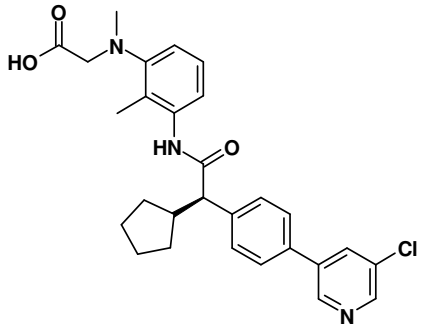
^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,97-1,12 (1H), 1,35-1,64 (5H), 1,66-1,73 (1H), 1,80-1,93 (1H), 2,05 (3H), 2,33-2,40 (2H), 2,58-2,72 (1H), 2,79-2,90 (2H), 3,52 (1H), 6,95 (1H), 7,04 (1H), 7,56 (2H), 7,72-7,81 (2H), 8,26 (1H), 8,62 (1H), 8,86-

8,92 (1H), 9,58 (1H), 12,22 (1H) ppm.

HPLC analítica, método 12: solvente: acetonitrilo / agua+ 0,1 % TFA, gradiente acetonitrilo 20% a 90% en 14 min; velocidad de flujo: 1 ml/ min; solución: 1 mg/ mL de MeOH, volumen de inyección: 5 µl; Rt: 10,88 min.

Rotación óptica: -34,0° (10,1 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 186: N-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-N-metilglicina

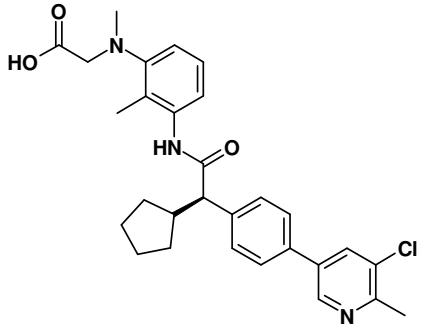


Se hicieron reaccionar 40 mg (192 µmol) de N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 49, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 45, para dar después de la saponificación del metiléster con 750 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 29 mg (36%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,96-1,07 (1H), 1,33-1,62 (5H),

1,64-1,71 (1H), 1,86 (1H), 2,00 (3H), 2,58-2,76 (4H), 3,51-3,61 (3H), 6,88 (2H), 7,00-7,06 (1H), 7,55 (2H), 7,72-7,78 (2H), 8,22-8,25 (1H), 8,58-8,61 (1H), 8,84-8,89 (1H), 9,48 (1H), 12,36 (1H) ppm.

Ejemplo 187: N-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-N-metilglicina

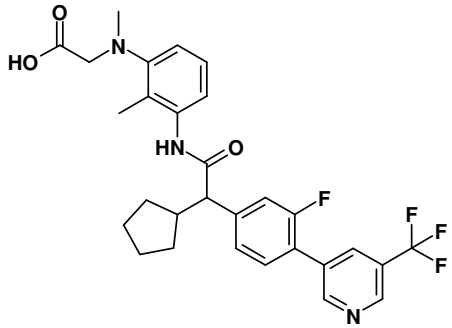


Se hicieron reaccionar 40 mg (192 µmol) de N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 49, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-[4-(5-cloro-6-metilpiridin-3-il)fenil](ciclopentil)etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 42, para dar después de la saponificación del metiléster con 960 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 39 mg (38%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,95-1,06 (1H), 1,32-1,70 (6H), 1,80-1,91 (1H), 2,00 (3H), 2,51-2,61 (4H), 2,61-2,76 (3H), 3,49-3,62 (3H), 6,85-6,91 (2H), 6,99-7,06 (1H), 7,53 (2H), 7,68-7,75 (2H), 8,15-8,18 (1H), 8,72-8,75 (1H), 9,50 (1H),

12,38 (1H) ppm.

Ejemplo 188: (-) N-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}-N-metilglicina, enantiómero único



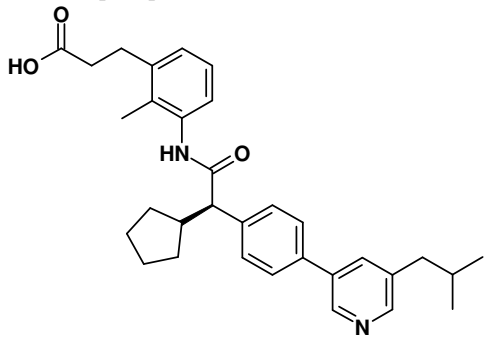
Se hicieron reaccionar 52 mg (247 µmol) de N-(3-amino-2-metilfenil)-N-metilglicinato de metilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 49, análogamente al intermediario 3 con ácido (-)-ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}etanoico, que se preparó de acuerdo con el intermediario 50, para dar después de la saponificación del metiléster con 1235 µL de NaOH (2M en agua), el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 38 mg (27%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,05 (1H), 1,35-1,63 (5H), 1,68 (1H), 1,77-1,95 (1H), 2,02 (3H), 2,53-2,68 (1H), 2,71 (3H), 3,43-3,69 (3H), 6,89 (2H), 7,03 (1H), 7,32-7,54 (2H), 7,69 (1H), 8,38 (1H), 8,99 (1H), 9,08 (1H), 9,53 (1H) ppm.

Rotación óptica: --7,9° (9 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 189: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-

(2-metilpropil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico

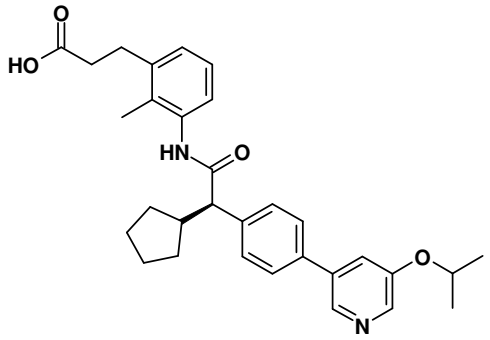


Se hicieron reaccionar 150 mg (300 µmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 43, con ácido [5-(2-metilpropil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 20000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 40 mg (26%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,90 (6H), 1,04 (1H), 1,33-1,53 (3H), 1,60 (2H), 1,70 (1H), 1,82-1,99 (2H), 2,03 (3H), 2,45-2,55 (4H), 2,64 (1H), 2,81 (2H), 3,54 (1H), 6,97-7,09 (3H), 7,55 (2H), 7,71 (2H), 7,88 (1H), 8,37 (1H), 8,73 (1H), 9,54 (1H), 12,15 (1H) ppm.

Rotación óptica: --33,9° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 190: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico

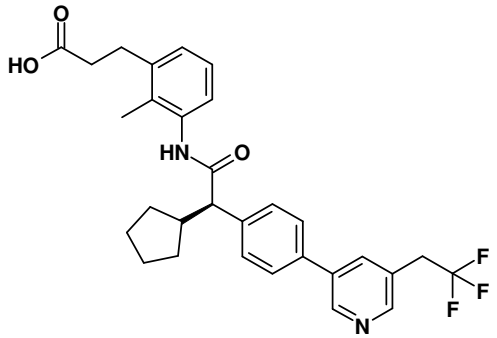


Se hicieron reaccionar 150 mg (300 µmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 43, con ácido [5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 20000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 58 mg (43%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,02 (1H), 1,28-1,52 (9H), 1,52-1,64 (2H), 1,65-1,74 (1H), 1,87 (1H), 2,02 (3H), 2,43 (2H), 2,57-2,68 (1H), 2,80 (2H), 3,53 (1H), 4,83 (1H), 6,96-7,07 (3H), 7,50-7,63 (3H), 7,70 (2H), 8,22 (1H), 8,45 (1H), 9,51 (1H), 12,13 (1H) ppm.

Rotación óptica: -28,0° (9 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 191: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico

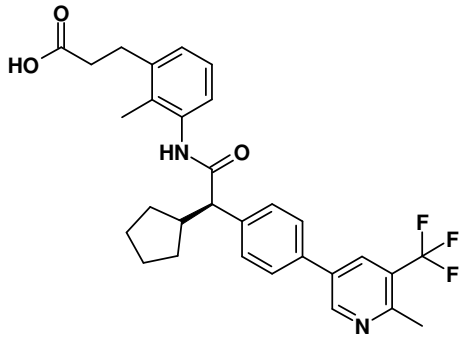


Se hicieron reaccionar 150 mg (300 µmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 43, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 15000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 55 mg (35%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,03 (1H), 1,32-1,53 (3H), 1,53-1,63 (2H), 1,69 (1H), 1,87 (1H), 1,95-2,08 (3H), 2,34-2,53 (2H), 2,57-2,72 (1H), 2,81 (2H), 3,54 (1H), 3,80 (2H), 6,95-7,08 (3H), 7,57 (3H), 7,69 (2H), 8,09 (1H), 8,56 (1H), 8,89 (1H), 9,53 (1H), 12,12 (1H) ppm.

Rotación óptica: -26,3° (8,59 mg/ 2 ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 192: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico

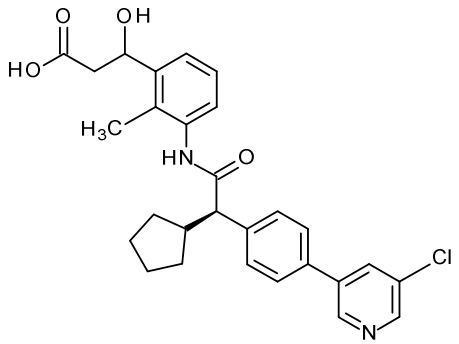


Se hicieron reaccionar 150 mg (300 µmol) de 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 43, con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 15000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 8 mg (6%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,97-1,10 (1H), 1,33-1,52 (3H), 1,52-1,63 (2H), 1,68 (1H), 1,82-1,92 (1H), 2,02 (3H), 2,43 (2H), 2,51-2,69 (4H), 2,80 (2H), 3,55 (1H), 6,97-7,06 (3H), 7,56 (2H), 7,78 (2H), 8,29 (1H), 9,03 (1H), 9,52 (1H), 12,11 (1H) ppm.

Rotación óptica: -43,3° (10 mg/ ml en metanol, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 193: ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-metilfenil]-3-hidroxipropanoico

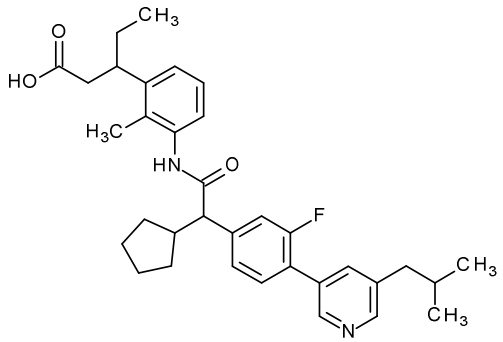


Se hicieron reaccionar 75 mg (300 µmol) de 3-(3-amino-2-metilfenil)-3-hidroxipropanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 51, análogamente al intermediario 3 con ácido (2R)-[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acético, que se preparó de acuerdo con el intermediario 45, para dar después de la desprotección de tBu-éster con 5000 µL de TFA, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 85 mg (55%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,02 (1H), 1,34-1,53 (3H), 1,53-1,64 (2H), 1,68 (1H), 1,82-1,91 (1H), 2,02-2,07 (3H), 2,31-2,47 (2H), 2,51-2,57 (1H), 2,57-2,67 (1H), 3,55 (1H), 5,14 (1H), 5,30 (1H), 7,04-7,14 (2H), 7,29 (1H), 7,56 (2H), 7,76 (2H), 8,24 (1H), 8,60 (1H), 8,87 (1H), 9,52 (1H), 12,11 (1H)ppm.

Rotación óptica: -31,9° (9,4 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 194: ácido 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, enantiómero único

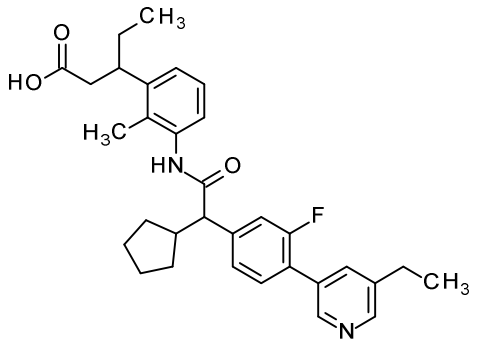


Se hicieron reaccionar 150 mg (306 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 52, con ácido [5-(2-metilpropil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 58 mg (34%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,65-0,74 (3H), 0,88 (6H), 0,99-1,14 (1H), 1,37 (1H), 1,42-1,63 (6H), 1,67-1,70 (1H), 1,82-1,95 (2H), 2,05-2,11 (3H), 2,40-2,47 (1H), 2,51-2,66 (2H), 3,17-3,28 (1H), 3,56 (2H), 7,00-7,12 (3H), 7,35-7,43 (2H), 7,57 (1H), 7,71-7,79 (1H), 8,40 (1H), 8,58 (1H), 9,56 (1H), 11,95 (1H) ppm.

Rotación óptica: -10,0° (9,9 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 195: ácido 3-[3-({ciclopentil[4-(5-etilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, enantiómero único

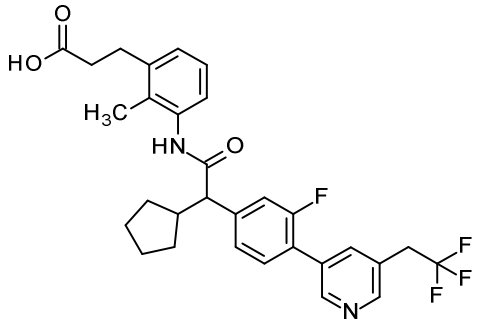


Se hicieron reaccionar 150 mg (306 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 52, con ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 36 mg (22%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,60-0,69 (3H), 0,98-1,10 (1H), 1,23 (3H), 1,34-1,51 (4H), 1,53-1,71 (2H), 1,75 (1H), 1,81-1,93 (1H), 2,05-2,13 (3H), 2,13-2,32 (2H), 2,56-2,72 (3H), 3,25 (1H), 3,60 (1H), 6,94-7,06 (3H), 7,35-7,42 (2H), 7,55 (1H), 7,81 (1H), 8,43-8,47 (1H), 8,57 (1H), 9,65-9,71 (1H) ppm.

Rotación óptica: -2,6° (9 mg/4 ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 196: ácido (-) 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico, enantiómero único

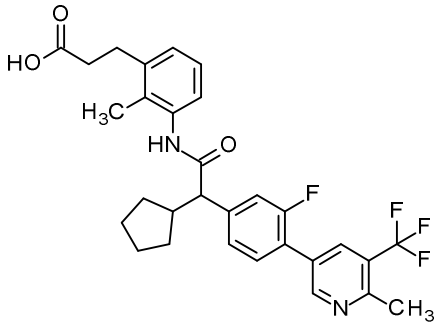


Se hicieron reaccionar 138 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 55, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 82 mg (48%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,06 (1H), 1,36-1,93 (5H), 2,00-2,09 (3H), 2,40 (2H), 2,53-2,58 (1H), 2,64 (1H), 2,80 (2H), 3,60 (1H), 3,83 (2H), 6,99-7,07 (3H), 7,38-7,45 (2H), 7,59 (1H), 8,02 (1H), 8,60 (1H), 8,77 (1H), 9,60 (1H) ppm.

Rotación óptica: -31,1° (5 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 197: ácido **(-)** 3-{3-[(ciclopentil{3-fluoro-4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico, enantiómero único

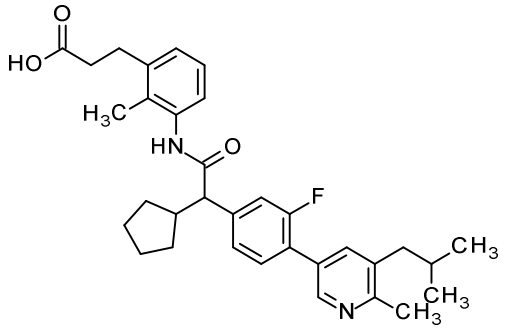


Se hicieron reaccionar 138 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 55, con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 83 mg (48%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,00-1,24 (1H), 1,36-1,65 (5H), 1,66-1,76 (1H), 1,82-1,93 (1H), 2,05 (3H), 2,43 (2H), 2,58-2,72 (4H), 2,81 (2H), 3,60 (1H), 6,99-7,08 (3H), 7,38-7,51 (2H), 7,68 (1H), 8,25 (1H), 8,93 (1H), 9,60 (1H) ppm.

Rotación óptica: -9,5° (6 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 198: ácido **(-)** 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isobutil-6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico, enantiómero único

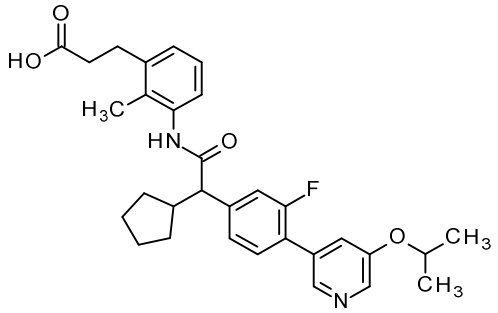


Se hicieron reaccionar 138 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 55, con ácido [5-(2-metilpropil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 73 mg (45%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,88 (6H), 1,04 (1H), 1,34-1,63 (5H), 1,65-1,77 (2H), 1,80-1,94 (2H), 2,00-2,17 (3H), 2,43 (2H), 2,51-2,66 (3H), 2,81 (2H), 3,54-3,62 (2H), 6,98-7,07 (3H), 7,35-7,44 (2H), 7,56 (1H), 7,69-7,79 (1H), 8,40 (1H), 8,58 (1H), 9,56 (1H) ppm.

Rotación óptica: -16,5° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 199: ácido **(-)** 3-[3-({ciclopentil[3-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico, enantiómero único

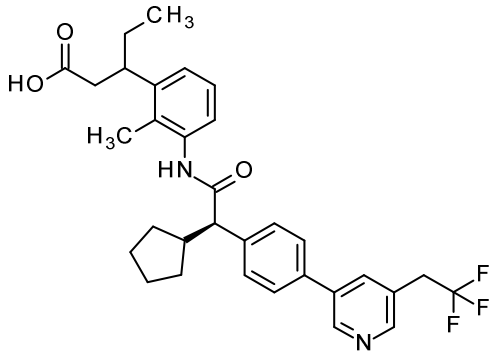


Se hicieron reaccionar 138 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único con ácido [5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 65 mg (40%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,98-1,21 (1H), 1,30-1,34 (6H), 1,36-1,64 (4H), 1,66-1,73 (1H), 1,80-1,96 (1H), 2,01-2,09 (3H), 2,45 (2H), 2,53-2,68 (1H), 2,82 (2H), 3,59 (1H), 4,79 (1H), 6,99-7,08 (3H), 7,34-7,43 (2H), 7,50-7,63 (2H), 8,26-8,34 (2H), 9,59 (1H), 12,12 (1H) ppm.

Rotación óptica: -16,5° (10 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 200: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único

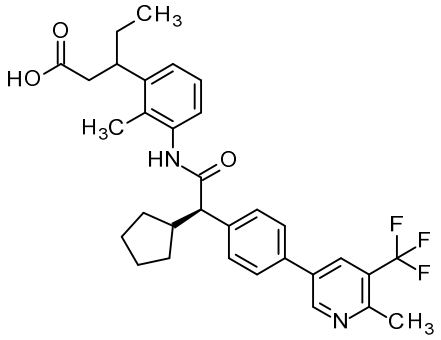


Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único ácido, que se preparó de acuerdo con el intermediario 56, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)-piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 96 mg (55%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,63-0,70 (3H), 1,02 (1H), 1,35-1,53 (3H), 1,53-1,72 (3H), 1,82-1,91 (2H), 2,04-2,10 (3H), 2,31-2,47 (1H), 2,56-2,77 (1H), 3,16-3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,80 (3H), 6,97-7,09 (3H), 7,57 (2H), 7,69 (2H), 8,08 (1H), 8,53-8,56 (1H), 8,88 (1H), 9,52 (1H) ppm.

Rotación óptica: -9,2° (9 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 201: ácido 3-(3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único

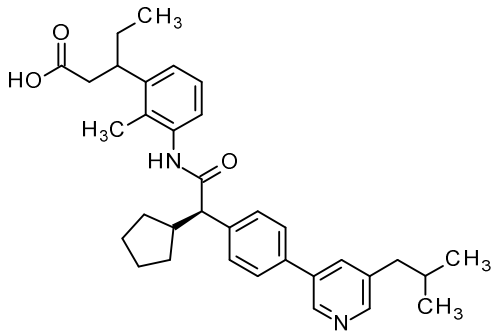


Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 56, con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 115 mg (65%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,63-0,72 (3H), 1,01 (1H), 1,35-1,62 (7H), 1,68 (1H), 1,82-1,92 (1H), 2,02-2,11 (3H), 2,31-2,47 (1H), 2,52-2,57 (1H), 2,58-2,70 (4H), 3,12-3,39 (1H), 3,54 (1H), 6,98-7,10 (3H), 7,57 (2H), 7,78 (2H), 8,27-8,31 (1H), 9,03 (1H), 9,52 (1H) ppm.

Rotación óptica: -10,6° (7 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 202: ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, enantiómero único

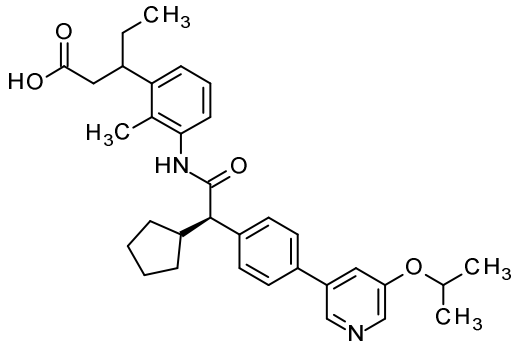


Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 56, con ácido [5-(2-metilpropil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 85 mg (51%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,66 (3H), 0,83-0,94 (6H), 0,96-1,12 (1H), 1,33-1,53 (4H), 1,53-1,63 (3H), 1,68 (1H), 1,81-1,99 (3H), 2,00-2,10 (3H), 2,31-2,47 (2H), 2,51-2,57 (4H), 2,58-2,73 (1H), 3,14-3,39 (1H), 3,53 (1H), 6,97-7,09 (2H), 7,54 (2H), 7,69 (2H), 7,86 (1H), 8,34-8,45 (1H), 8,71 (1H), 9,51 (1H) ppm.

Rotación óptica: -16,7° (7 mg/ 3 ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 203: ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, enantiómero único

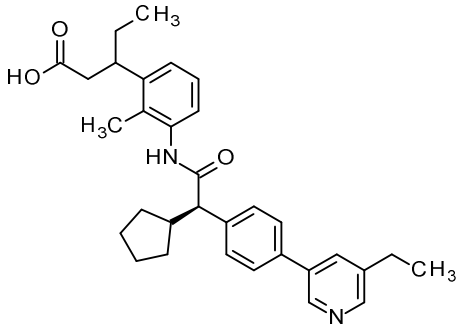


Se hicieron reaccionar 142 mg (300 µmol) de ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 56, con ácido [5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 132 mg (79%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,62-0,71 (3H), 1,02 (1H), 1,25-1,52 (10H), 1,53-1,75 (4H), 1,78-1,95 (2H), 2,00-2,12 (3H), 2,22-2,39 (1H), 2,42 (1H), 2,53 (1H), 2,57-2,69 (1H), 3,25 (1H), 3,54 (1H), 4,83 (1H), 6,97-7,09 (3H), 7,48-7,62 (3H), 7,70 (2H), 8,22 (1H), 8,45 (1H), 9,51 (1H) ppm.

HPLC analítica, método 4: gradiente de solventes: hexano / isopropanol / dietilamina 95:5:0,1 (v/v/v) hasta 50:50:0,1 (v/v/v) en 10 min; velocidad de flujo: 1,0 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de etanol/ metanol 2:1; volumen de inyección: 5,0 µl; Rt: 8,46 min.

Ejemplo 204: ácido 3-[3-({(2R)-2-ciclopentil-2-[4-(5-etilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]pentanoico, enantiómero único

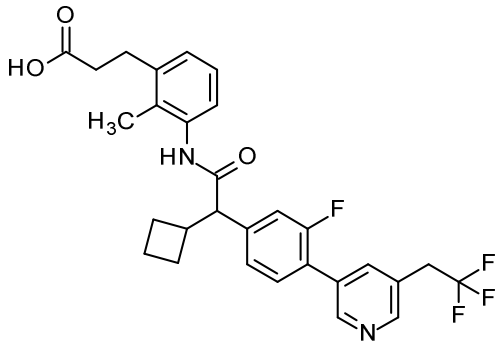


Se hicieron reaccionar 200 mg (423 µmol) de ácido 3-(3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-metilfenil)pentanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 56, con ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 155 mg (70%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,60-0,82 (3H), 0,94-1,13 (1H), 1,24 (3H), 1,33-1,54 (4H), 1,59 (2H), 1,68 (1H), 1,75 (1H), 1,80-1,96 (1H), 2,06 (3H), 2,41 (1H), 2,57-2,77 (2H), 3,26 (1H), 3,39-3,63 (3H), 6,97-7,12 (3H), 7,54 (2H), 7,69 (2H), 7,90 (1H), 8,42 (1H), 8,70 (1H), 9,51 (1H), 11,87 (1H) ppm.

HPLC analítica, método 4: gradiente de solventes: hexano / isopropanol / TFA 95:5:0,1 (v/v/v) hasta 50:50:0,1 (v/v/v) en 10 min; velocidad de flujo: 1,0 ml/ min; solución: 1 mg/ ml de etanol/ metanol 2:1; volumen de inyección: 5,0 µl; Rt: 9,21 min.

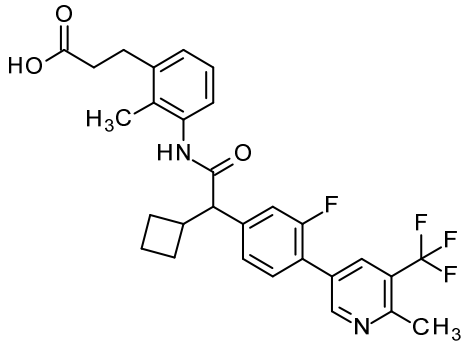
Ejemplo 205: ácido 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(2,2,2-trifluoroetil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico, enantiómero único



Se hicieron reaccionar 67 mg (150 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(2,2,2-trifluoroetil)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 41 mg (43%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,63 (1H), 1,78-1,96 (5H), 1,99-2,09 (4H), 2,09-2,32 (1H), 2,44 (2H), 2,66-2,91 (3H), 3,03 (1H), 3,75-3,88 (3H), 6,99-7,18 (3H), 7,26-7,46 (2H), 7,57 (1H), 7,99 (1H), 8,56-8,63 (1H), 8,75 (1H), 9,55-9,63 (1H) ppm.

Ejemplo 206: ácido **(-)** 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[6-metil-5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico, enantiómero único

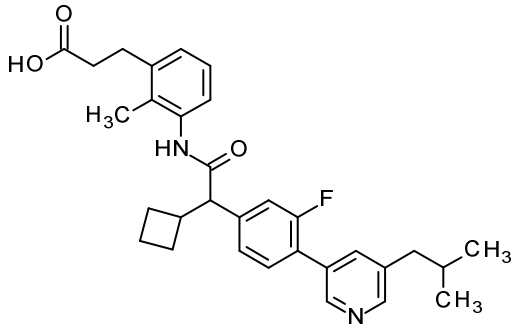


Se hicieron reaccionar 67 mg (150 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con 2-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3-(trifluorometil)-piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 28 mg (32%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,64 (1H), 1,79-1,96 (4H), 2,01-2,09 (3H), 2,09-2,20 (1H), 2,30-2,48 (2H), 2,64-2,71 (3H), 2,81 (2H), 3,03 (1H), 3,86 (1H), 6,99-7,07 (3H), 7,31-7,51 (2H), 7,66 (1H), 8,23 (1H), 8,90 (1H), 9,59 (1H), 12,13 (1H) ppm.

Rotación óptica: -24,9° (8,4mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

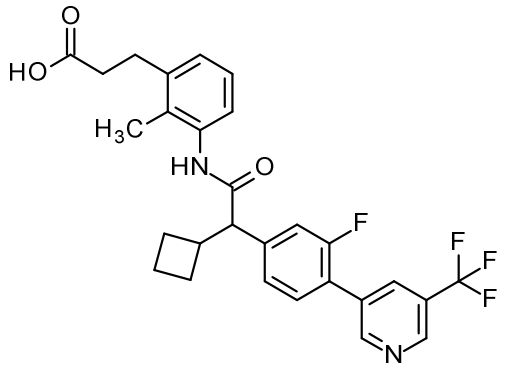
Ejemplo 207: ácido 3-[3-({ciclobutil[3-fluoro-4-(5-isobutilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico, enantiómero único



Se hicieron reaccionar 67 mg (150 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con ácido [5-(2-metilpropil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 11 mg (13%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,84-0,91 (6H), 1,64 (1H), 1,80-1,96 (5H), 2,01-2,08 (3H), 2,12 (1H), 2,40-2,47 (2H), 2,51-2,56 (2H), 2,81 (2H), 3,02 (1H), 3,84 (1H), 6,99-7,07 (3H), 7,31-7,38 (2H), 7,56 (1H), 7,76 (1H), 8,40 (1H), 8,57 (1H), 9,58 (1H) ppm.

Ejemplo 208: ácido **(-)** 3-{3-[(ciclobutil{3-fluoro-4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metilfenil}propanoico, enantiómero único

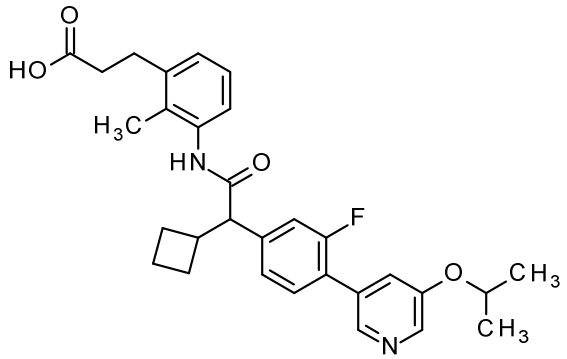


Se hicieron reaccionar 67 mg (150 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 32 mg (35%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,65 (1H), 1,79-1,96 (4H), 1,98-2,10 (3H), 2,10-2,27 (1H), 2,33-2,49 (3H), 2,67-2,93 (2H), 3,04 (1H), 3,88 (1H), 6,99-7,20 (3H), 7,33-7,55 (2H), 7,55-7,73 (1H), 8,40 (1H), 9,01 (1H), 9,09 (1H), 9,57-9,66 (1H), 12,16 (1H) ppm.

Rotación óptica: -22,5° (8,5 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 209: ácido **(-)** 3-[3-({ciclobutil[3-fluoro-4-(5-isopropoxipiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico, enantiómero único

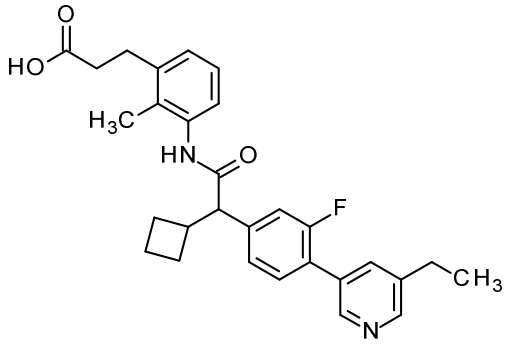


Se hicieron reaccionar 67 mg (150 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con ácido [5-(propan-2-iloxi)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 18 mg (23%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,31 (6H), 1,65 (1H), 1,80-1,97 (4H), 2,06 (3H), 2,14 (1H), 2,46 (2H), 2,82 (2H), 2,97-3,09 (1H), 3,85 (1H), 4,79 (1H), 7,00-7,09 (3H), 7,31-7,39 (2H), 7,48-7,63 (2H), 8,25-8,33 (2H), 9,63 (1H) ppm.

Rotación óptica: -24,4° (8,7 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 210: ácido **(-)** 3-[3-({ciclobutil[4-(5-etilpiridin-3-il)-3-fluorofenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico, enantiómero único

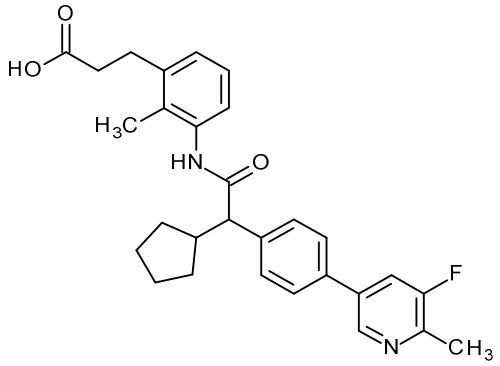


Se hicieron reaccionar 89 mg (200 µmol) de ácido 3-(3-{[(4-bromo-3-fluorofenil)(ciclobutil)acetil]amino}-2-metilfenil)propanoico, enantiómero único, que se preparó de acuerdo con el intermediario 57, con ácido (5-etilpiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después del tratamiento posterior consecutivo y la purificación 20 mg (21%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,24 (3H), 1,52-1,76 (1H), 1,80-1,97 (4H), 2,06 (3H), 2,13 (1H), 2,41-2,49 (2H), 2,70 (2H), 2,83 (2H), 2,97-3,10 (1H), 3,86 (1H), 6,97-7,14 (3H), 7,25-7,45 (2H), 7,58 (1H), 7,82 (1H), 8,47 (1H), 8,58 (1H), 9,62 (1H), 12,18 (1H) ppm.

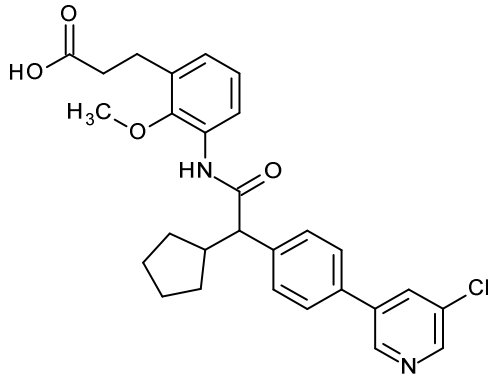
Rotación óptica: -26,3° (8,2 mg/ 3 ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 211: ácido (R/S) 3-[3-({ciclopentil[4-(5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)fenil]acetil}amino)-2-metilfenil]propanoico



Análogamente al ejemplo 1, la reacción de 75 mg del intermediario 3 con 34,8 mg de ácido (5-fluoro-6-metilpiridin-3-il)borónico seguida por separación de tert-butiléster y purificación consecutiva mediante HPLC dio 31,5 mg (47%) del compuesto del título.

Ejemplo 212: ácido 3-[3-({[4-(5-cloropiridin-3-il)-fenil](ciclopentil)acetil}amino)-2-metoxifenil]propanoico

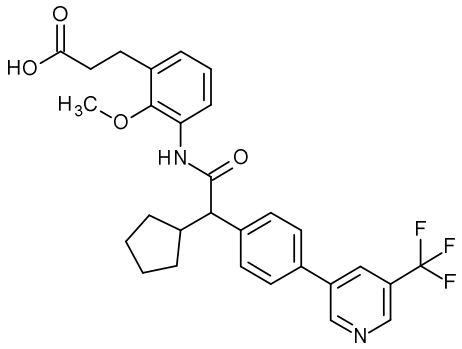


Se hicieron reaccionar 90 mg (145 µmol) de 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metoxifenil)-propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 60, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 1100 µL de TFA en 1400 µL

DCM, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 28 mg (39%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,97 (1H), 1,27-1,41 (2H), 1,43-1,59 (3H), 1,60-1,70 (1H), 1,81 (1H), 2,44 (1H), 2,55-2,68 (1H), 2,77 (2H), 3,48 (3H), 3,78 (1H), 6,90-6,96 (2H), 7,55 (2H), 7,63 (1H), 7,72 (2H), 8,19 (1H), 8,56 (1H), 8,83 (1H), 9,46 (1H), 12,09 (1H) ppm.

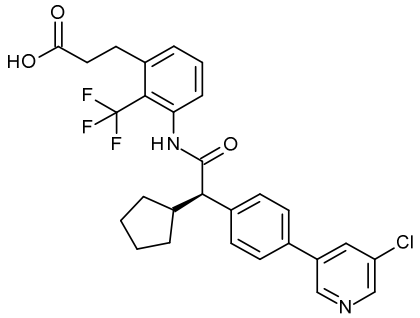
Ejemplo 213: ácido 3-{3-[(ciclopentil{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil)amino]-2-metoxifenil}propanoico



Se hicieron reaccionar 90 mg (145 µmol) de 3-(3-{[(4-bromofenil)(ciclopentil)acetil]amino}-2-metoxifenil)-propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 60, con 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 1100 µL de TFA en 1300 µL DCM, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 35 mg (49%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,91-1,05 (1H), 1,28-1,42 (2H), 1,44-1,59 (3H), 1,65 (1H), 1,74-1,87 (1H), 2,63 (2H), 2,77 (2H), 3,30-3,54 (3H), 3,80 (1H), 6,89-6,98 (2H), 7,43-7,67 (3H), 7,78 (2H), 8,40 (1H), 8,91 (1H), 9,17 (1H), 9,48 (1H), 12,09 (1H) ppm.

Ejemplo 214: ácido 3-[3-({(2R)-2-[4-(5-cloropiridin-3-il)fenil]-2-ciclopentilacetil}amino)-2-(trifluorometil)-fenil]propanoico



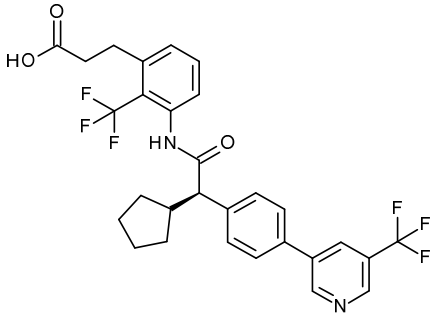
Se hicieron reaccionar 111 mg (200 µmol) de 3-[3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 62, con ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 6000 µL de TFA en 10000 µL DCM, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 35 mg (32%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 0,95-1,06 (1H), 1,27-1,43 (2H), 1,46 (1H), 1,51-1,63 (2H), 1,67 (1H), 1,84 (1H), 2,56-2,79 (2H), 2,97 (2H), 3,53 (2H), 7,05 (1H), 7,33 (1H), 7,44-7,55 (4H), 7,76 (2H), 8,25 (1H), 8,60 (1H), 8,88 (1H), 9,85 (1H)

ppm.

Rotación óptica: -41,4° (9,5 mg/2 ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Ejemplo 215: ácido 3-[3-{[(2R)-2-ciclopentil-2-{4-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil}acetil]amino}-2-(trifluorometil)fenil]propanoico



Se hicieron reaccionar 111 mg (200 µmol) de 3-[3-{[(2R)-2-(4-bromofenil)-2-ciclopentilacetil]amino}-2-(trifluorometil)fenil]propanoato de tert-butilo, que se preparó de acuerdo con el intermediario 62, con ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico análogamente al ejemplo 1 para dar después de la desprotección de tBu-éster con 1000 µL de TFA en 5000 µL DCM, el tratamiento posterior consecutivo y la purificación 38 mg (32%) del compuesto del título.

^{1}H-RMN (DMSO-d6): δ= 1,01 (1H), 1,27-1,51 (3H), 1,52-1,64 (2H), 1,67 (1H), 1,78-1,90 (1H), 2,51 (1H), 2,56-2,68 (1H), 2,97 (2H), 3,55 (2H), 7,06 (1H), 7,31-7,36 (1H), 7,47-7,57 (4H), 7,83 (2H), 8,46 (1H), 8,94 (1H), 9,22 (1H), 9,86 (1H)ppm.

Rotación óptica: -39,0° (9,8 mg/ ml en DMSO, temperatura: 20°C, longitud de onda: 589 nM).

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de acuerdo con la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular. Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención. Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferiblemente un vehículo que es relativamente no tóxico e inocuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del ingrediente activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del ingrediente activo. Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferiblemente una cantidad que produce un resultado o ejerce una influencia sobre la condición particular a tratar. Los

compuestos de la presente invención se pueden administrar con transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en el arte usando cualquier forma unitaria de dosificación convencional útil, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y temporizada, por vía oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal, y similares.

Para la administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones líquidas o sólidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, comprimidos, grageas, mezclas fundidas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos en el arte para la fabricación de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser una cápsula que puede ser de tipo gelatina recubierta dura o blanda ordinaria que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y rellenos inertes tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz.

En otra forma de realización, los compuestos de esta invención pueden comprimirse con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes que ayudan a la ruptura y disolución del comprimido después de la administración tales como almidón de papa, ácido

algínico, almidón de maíz, y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes para mejorar la fluidez de la granulación del comprimido y para prevenir la adhesión del material del comprimido a las superficies de las tinturas de la tableta y los punzones, por ejemplo talco, ácido esteárico, o magnesio, estearato de calcio o zinc, tinturas, agentes colorantes, y agentes saborizantes tales como menta, aceite de pirola, o saborizante de cereza, con el objetivo de aumentar las cualidades estéticas de los comprimidos y de hacerlos más aceptables para el paciente. Los excipientes adecuados para usar en las formas de dosificación orales líquidas incluyen difosfato de calcio y diluyentes tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y polietilen alcoholes, ya sea con o sin el agregado de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede haber presentes varios otros materiales como recubrimientos que de alguna manera modifican la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas se pueden recubrir con shellac, azúcar o ambos.

Los polvos y gránulos dispersables son adecuados para la preparación de una suspensión acuosa. Los mismos proveen el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes y los

agentes de suspensión adecuados se ejemplifican mediante aquellos que se mencionaron previamente. También puede haber presentes excipientes adicionales, por ejemplo los agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes que se describieron previamente.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser (1) gomas de origen natural tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfátidos de origen natural tales como poroto de soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, sorbitan monooleato, (4) productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, polioxietilen sorbitan monooleato. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

Las suspensiones oleosas se pueden formular mediante la suspensión del ingrediente activo en un aceite vegetal tal como, por ejemplo, aceite de *Arachis*, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura, o alcohol cetílico. Las suspensiones

también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes edulcorantes tales como sacarosa o sacarina.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes tales como, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, y conservantes, tales como metil y propil parabenos y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinovial, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferiblemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido

graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, meticelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes, y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos ilustrativos de aceites que se pueden usar en las formulaciones parenterales de esta invención son los de petróleo, animal, vegetal, o de origen sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, petrolato y aceite mineral. Los ácidos grasos adecuados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácido graso adecuados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones adecuados incluyen ácido graso con metal alcalino, amonio, y sales de trietanolamina y los detergentes adecuados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquilo piridinio, y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, alquil, aril, y olefin sulfonatos, alquil, olefin, éter, y monoglicérido sulfatos, y sulfosuccinatos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos amino grasos, ácido graso alcanolamidas, y poli(oxietilen-oxipropilen)os u óxido de etilo o copolímeros de óxido de propileno; y

detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales cuaternarias de 2-alquilimidazolin amonio, así como también mezclas de los mismos.

Las composiciones parenterales de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5% y aproximadamente 25% en peso de ingrediente activo en solución. También se pueden usar ventajosamente conservantes y soluciones amortiguadoras. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferiblemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferiblemente varía entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB indicado previamente, o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones parenterales son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con

propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones se pueden formular de acuerdo con métodos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquileno con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxietilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los solventes que se pueden

emplear son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solventes o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

Una composición de la invención también se puede administrar en la forma de supositorios para administración rectal del fármaco. Estas composiciones se pueden preparar por mezclado del fármaco con un excipiente no irritable adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Otra formulación que se emplea en los métodos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica (“parches”). Dichos parches transdérmicos se pueden usar para proveer una infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de los parches transdérmicos para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte (véase, por

ejemplo, la Patente de los EE.UU. No. 5.023.252, presentada el 11 de junio de 1991, que se incorpora a la presente como referencia). Dichos parches se pueden construir para administración continua, pulsátil, o a demanda de los agentes farmacéuticos.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, de microesferas poliméricas y de gel polimérico que son conocidas en el arte.

Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica al paciente a través de un dispositivo de administración mecánica. La construcción y uso de los dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos es bien conocida en el arte. Las técnicas directas para, por ejemplo, administrar un fármaco directamente al cerebro, usualmente implican la colocación de un catéter de administración de fármaco en el sistema ventricular del paciente para evitar la barrera hematoencefálica. Uno de dichos sistemas de administración por implante, que se usa para el transporte de agentes a regiones anatómicas específicas del cuerpo, se describe en la Patente de los EE.UU. No. 5.011.472, presentada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición farmacéuticamente

aceptables convencionales, en general llamados transportadores o vehículos, según sea necesario o deseable. Se pueden utilizar procedimientos convencionales para preparar dichas composiciones en formas de dosificación apropiadas.

Dichos ingredientes y procedimientos incluyen los que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora a la presente como referencia: Powell, M.F. *y col.*, "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1998**, 52(5), 238-311 ; Strickley, R.G "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Parte-1" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1999**, 53(6), 324-349 ; y Nema, S. *y col.*, "Excipients and Their Use in Injectable Products" PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology **1997**, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos comúnmente usados que se pueden utilizar como apropiados para formular la composición por su ruta pretendida de administración incluyen a:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen a, a

título enunciativo no taxativo, solución de amoniaco, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, celulosa en polvo y carbón activado);

propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, dióxido de carbono, CCl_2F_2, $F_2ClC-CClF_2$ y $CClF_3$)

agentes de desplazamiento de aire (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, nitrógeno y argón);

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado,

ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio);

materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, polímeros en bloque, goma natural y sintética, poliacrilatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de sodio dihidratado)

agentes transportadores (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de coco, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyección de cloruro de sodio bacteriostática y agua bacteriostática para inyección)

agentes quelantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, edetato de disodio y ácido edético)

colorantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, FD&C Rojo No. 3, FD&C Rojo No. 20, FD&C Amarillo No. 6, FD&C Azul No. 2, D&C Verde No. 5, D&C Naranja No. 5, D&C Rojo No. 8, caramelo y rojo de óxido férrico);

agentes clarificantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, bentonita);

agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monostearato de glicerilo, lecitina, sorbitan monooleato, polioxietileno 50 monostearato);

agentes encapsulantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, gelatina y acetato ftalato de celulosa)

saborizantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aceite de anís, aceite de canela, coco, mentol, aceite de naranja, aceite de menta y vainilla);

humectantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, glicerol, propilenglicol and sorbitol);

agentes levigantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aceite mineral y glicerina);

aceites (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aceite de araquis, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);

bases para ungüentos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, lanolina, ungüento hidrofílico, ungüento de polietilenglicol, petrolato, petrolato hidrofílico, ungüento blanco, ungüento amarillo, y

ungüento agua Rosa);

potenciadores de penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, alcoholes monohidroxílios o polihidroxílcos, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o insaturados, ésteres grasos saturados o insaturados, ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas)

plastizantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ftalato de dietilo y glicerol);

solventes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, etanol, aceite de maíz, aceite de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);

agentes endurecedores (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, alcohol cetílico, cera de ésteres de cetilo, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);

bases para supositorios (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));

tensioactivos (los ejemplos incluyen a, a título

enunciativo no taxativo, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, lauril sulfato de sodio y sorbitan monopalmitato);

agentes de suspensión (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, caolina, metilcelulosa, tragacanto y Veegum);

agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);

antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, estearato de magnesio y talco);

aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no entrecruzada, y almidón pregelatinizado);

diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, fosfato dibásico de calcio, caolina, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio

precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);

agentes para recubrimiento de comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, glucosa líquida, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa y shellac);

excipientes para compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, fosfato dibásico de calcio);

desintegrantes de comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, polacrilina de potasio, polivinilpirrolidona entrecruzada, alginato de sodio, almidón de sodio, glicolato y almidón);

fluidificantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, dióxido de titanio);

agentes para acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, cera de carnaúba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes de tonicidad (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes que aumentan la viscosidad (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, ácido algínico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinil pirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

agentes humectantes (los ejemplos incluyen a, a título enunciativo no taxativo, heptadecaetileno oxicetanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, polioxietilen sorbitol monooleato, y estearato de polioxietileno).

Terapia combinada

El término “combinación” en la presente invención se usa como es conocido para las personas con experiencia en el arte y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o conjunto de componentes de partes.

Una “combinación fija” en la presente invención se usa como es conocido para las personas con experiencia en el

arte y se define como una combinación en donde el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presente juntos en una dosificación unitaria o en una entidad única. Un ejemplo de una “combinación fija” es una composición farmacéutica en donde el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en una mezcla para la administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una “combinación fija” es una combinación farmacéutica en donde el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en una unidad sin estar como mezcla.

Una combinación no fija o “conjunto de componentes de partes” en la presente invención se usa como es conocido para las personas con experiencia en el arte y se define como una combinación en donde el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o conjunto de componentes de partes es una combinación en donde el mencionado primer ingrediente activo y el mencionado segundo ingrediente activo están presentes por separado. Los componentes de la combinación no fija o conjunto de componentes de partes pueden administrarse por separado, secuencialmente, simultáneamente, concurrentemente o escalonado

cronológicamente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como el agente farmacéutico único o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales en donde la combinación no provoca efectos adversos inaceptables. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones.

Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos hormonales conocidos.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta con anticonceptivos hormonales. Los anticonceptivos hormonales pueden administrarse por vía oral, ruta subcutánea, transdérmica, intrauterina o intravaginal, por ejemplo como anticonceptivos orales combinados (COC) o píldoras de progestina sola (POP) o dispositivos que contienen hormona como implantes, parches o anillos intravaginales.

Los COC incluyen a título enunciativo no taxativo píldoras para el control de la natalidad o un método para el control de la natalidad que incluyen una combinación de un estrógeno (estradiol) y un progestágeno (progestina). La parte estrogénica en la mayoría de los COC es etinilestradiol. Algunos COC contienen estradiol o valerato

de estradiol.

Los mencionados COC contienen las progestinas noretinodrel, noretindrona, acetato de noretindrona, acetato de etinodiol, norgestrel, levonorgestrel, norgestimato, desogestrel, gestodeno, drospirenona, dienogest, o acetato de nomegestrol.

Las píldoras para el control de la natalidad incluyen por ejemplo a título enunciativo no taxativo Yasmin, Yaz, ambas conteniendo etinilestradiol y drospirenona; Microgynon o Miranova que contienen levonorgestrel y etinilestradiol; Marvelon que contiene etinilestradiol y desogestrel; Valette que contiene etinilestradiol y dienogest; Belara y Enriqa que contienen etinilestradiol y clormadinonacetato; Qlaira que contiene estradiol valerato y dienogest como ingredientes activos; y Zoely que contiene estradiol y normegestrol.

Las POP son píldoras anticonceptivas que contienen solo progestágenos sintéticos (progestinas) y no contienen estrógeno. Son conocidas coloquialmente como minipíldoras.

Las POP incluyen a título enunciativo no taxativo Cerazette que contiene desogestrel; Microlut que contiene levonorgestrel y Micronor que contiene noretindrona.

Otras formas de Progestina sola son los dispositivos intrauterinos (DIU), por ejemplo Mirena que contiene levonorgestrel, o inyectables, por ejemplo Depo-Provera que

contiene acetato de medroxiprogesterona, o implantes, por ejemplo Implanon que contiene etonogestrel.

Otros dispositivos que contienen hormonas con efecto anticonceptivo que son adecuados para una combinación con los compuestos de la presente invención son los anillos vaginales como Nuvaring que contiene etinilestradiol y etonogestrel, o sistemas transdérmicos como los parches anticonceptivos, por ejemplo Ortho-Evra que contiene etinilestradiol y norelgestromina o Apleek (Lisvy) que contiene etinilestradiol y gestodeno.

Una forma de realización preferida de la presente invención es la administración de un compuesto de fórmula general (I) en combinación con un COC o una POP u otra forma de Progestina sola así como también anillos vaginales o parches anticonceptivos como se mencionó precedentemente.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con agentes terapéuticos o ingredientes activos, que ya están aprobados o que se encuentran aún en desarrollo para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que están relacionadas o mediadas por PTGES.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades del tracto urinario, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta con cualquier sustancia que puede aplicarse como

agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

Los estados de enfermedad del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga; condiciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia urgente, incontinencia por estrés, o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia benigna de próstata; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga hiperreactiva y síntomas relacionados con vejiga hiperreactiva en donde dichos síntomas son en particular frecuencia urinaria aumentada, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia con urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de vejiga.

Para el tratamiento y/o profilaxis de vejiga hiperreactiva y síntomas relacionados con vejiga hiperreactiva, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta además de una dieta del tipo de terapia conductual, estilo de vida o entrenamiento de la vejiga con anticolinérgicos como oxibutinina, tolterodina, propiverina, solifenacina, darifenacina, trospio, fesoterdina; agonistas β3 como mirabegron; neurotoxinas como onabutolinumtoxina A; o antidepresivos como imipramina, duloxetina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de la cistitis intersticial, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta además de la dieta tipo terapia conductual, estilo de vida o entrenamiento de vejiga con pentosanos como elmiron; antidepresivos como amitriptilina, imipramina; o antihistamínicos como loratadina.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades ginecológicas, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta con cualquier sustancia que puede aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

dismenorrea, incluyendo primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquecia.

Para el tratamiento y/o profilaxis de dismenorrea, incluyendo primaria y secundaria; dispareunia; endometriosis y dolor asociado con endometriosis, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con tratamiento inhibidor de la ovulación, en particular COC como se mencionó precedentemente o parches anticonceptivos como Ortho-Evra o Apleek (Lisvy); o con progestágenos como dienogest (Visanne); o con análogos de GnRH, en particular

agonistas y antagonistas de GnRH, por ejemplo leuprorelina, nafarelina, goserelina, cetrorelix, abarelix, ganirelix, degarelix; o con andrógenos: danazol.

Para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, que están asociadas con dolor, o síndromes de dolor, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación o como medicación conjunta con cualquier sustancia que puede aplicarse como agente terapéutico en las siguientes indicaciones:

enfermedades asociadas con dolor o trastornos como hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tal como síndrome de intestino irritable) y artritis (tal como osteoartritis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migrañas o cefalea en racimos, daño de nervios, daño traumático de nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones por deporte), neuritis, neuralgia, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, viral, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras delgadas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, VIH y neuropatía inducida con el tratamiento de VIH.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos que son para tratar enfermedades inflamatorias, dolor

inflamatorio o condiciones de dolor general.

Además de medicamentos bien conocidos que ya se encuentran aprobados y en el mercado, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con inhibidores de la familia de purinoceptor P2X (P2X3, P2X4), con inhibidores de IRAK4 y con antagonistas del receptor prostanoide EP4.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con agentes para endometriosis farmacológica, para tratar enfermedades inflamatoria, dolor inflamatorio o condiciones de dolor general y/o que interfieren en la proliferación endometriótica y con los síntomas asociados con la endometriosis, es decir con inhibidores de Aldo-ceto-reductasa 1C3 (AKR1C3) y con anticuerpos bloqueadores funcionales del receptor de prolactina.

Los compuestos de la presente invención pueden combinarse con otros agentes farmacológicos y compuestos pretendidos para el tratamiento, prevención o manejo de cáncer.

En particular, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con 131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, ado-trastuzumab emtansina, afatinib, aflibercept, aldesleuquina, alemtuzumab, ácido alendrónico, alitretinoina, altretamina,

amifostina, aminoglutetimida, Hexilo aminolevulinato, amrubicina, amsacrina, anastrozol, ancestim, anetol ditioletiona, angiotensina II, antitrombina III, aprepitant, arcitumomab, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, axitinib, azacitidina, basiliximab, belotecan, bendamustina, belinostat, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, bosutinib, brentuximab vedotina, busulfano, cabazitaxel, cabozantinib, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, capromab, carboplatino, carfilzomib, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, ceritinib, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cidofovir, cinacalcet, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, copanlisib, crisantaspaso, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoetina alfa, dabrafenib, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftitox, denosumab, depreotido, deslorelina, dexrazoxano, cloruro de dibrospidio, dianhidrogalactitol, diclofenac, docetaxel, dolasetron, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, dronabinol, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, enzalutamida, epirubicina, epitiostanol, epoetina alfa, epoetina beta, epoetina zeta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, esomeprazol, estradiol, estramustina, etopósido,

everolimus, exemestano, fadrozol, fentanilo, filgrastim, fluoximesterona, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, ácido folínico, formestano, fosaprepitant, fotemustina, fulvestrant, gadobutrol, gadoteridol, ácido gadotérico meglumina, gadoversetamida, ácido gadoxético, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, Glucarpidasa, glutoxim, GM-CSF, goserelina, granisetrón, factor estimulante de colonia de granulocitos, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxicarbamida, semillas de I-125, lansoprazol, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, ibrutinib, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, indisetron, ácido incadrónico, mebutato de ingenol, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, iobitridol, iobenguano (123I), iomeprol, ipilimumab, irinotecano, Itraconazol, ixabepilona, lanreótido, lapatinib, Iasocolina, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, levonorgestrel, levotiroxina sódica, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melarsoprol, melfalano, mepitiostano, mercaptopurina, mesna, metadona, metotrexato, metoxsaleno, metilaminolevulinato, metilprednisolona, metiltestosterona, metirosina, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mogamulizumab,

molgramostim, mopidamol, clorhidrato de morfina, sulfato de morfina, nabilona, nabiximols, nafarelina, naloxona + pentazocina, naltrexono, nartograstim, nedaplatino, nelarabina, ácido neridrónico, nivolumab, pentetreótido, nilotinib, nilutamida, nimorazol, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, nivolumab, obinutuzumab, octreótido, ofatumumab, omacetaxina mepesuccinato, omeprazol, ondansetron, oprelvequina, orgoteina, orilotimod, oxaliplatino, oxicodona, oximetolona, ozogamicina, terapia génica de p53, paclitaxel, palifermina, semillas de paladio-103, palonosetron, ácido pamidrónico, panitumumab, pantoprazol, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoetina beta (metoxi PEG-epoetina beta), pembrolizumab, pegfilgrastim, interferón alfa-2b tratado con PEG, pemetrexed, pentazocina, pentostatino, peplomicina, Perflubutano, perfosfamida, Pertuzumab, picibanil, pilocarpina, pirarubicina, pixantrona, plerixafor, plicamicina, poliglusam, poliestradiol fosfato, polivinilpirrolidona + hialuronato sódico, polisacárido-K, pomalidomida, ponatinib, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, prednisona, procarbazina, procodazol, propranolol, quinagolide, rabeprazol, racotumomab, cloruro de radio-223, radotinib, raloxifeno, raltitrexed, ramosetron, ramucirumab, ranimustina, rasburicase, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedrónico, etidronato de rhenio-186,

rituximab, romidepsina, romiplostim, romurtida, roniciclib, samario (153Sm) lexidronam, sargramostim, satumomab, secretina, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, stanozolol, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tapentadol, tasonermina, teceleuquina, tecnecio (99mTc) nofetumomab merpentano, 99mTc-HYNIC-[Tyr3]-octreótido, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tirotropina alfa, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, tramadol, trastuzumab, trastuzumab emtansina, treosulfano, tretinoina, trifluridina + tipiracilo, trilostano, triptorelina, trametinib, trofosfamida, trombopoyetina, triptofano, ubenimex, valatinib, valrubicina, vandetanib, vapreótido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vismodegib, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de Itrio-90, zinostatina, zinostatina estimalámero, ácido zoledrónico, zorubicina.

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con ingredientes activos, que son bien conocidos para el tratamiento del dolor relacionado con cáncer y dolor crónico. Dichas combinaciones incluyen, a título enunciativo no taxativo opioides de peso II como

fosfato de codeína, dextropropoxifeno, dihidro-codeína, Tramadol), opioides de paso III como morfina, fentanilo, buprenorfina, oximorfona, oxicodona e hidromorfona; y otras medicaciones usadas para el tratamiento de dolor por cáncer como esteroides como Dexametasona y metilprednisolona; bisfosfonatos como Etidronato, Clodronato, Alendronato, Risedronato, y Zoledronato; antidepresivos tricíclicos como Amitriptilina, Clomipramina, Desipramina, Imipramina y Doxepina; antiarrítmicos clase I como mexiletina y lidocaína; anticonvulsivantes como carbamazepina, Gabapentina, oxcarbazepina, fenitoína, pregabalina, topiramato, alprazolam, diazepam, flurazepam, pentobarbital y fenobarbital.

Métodos para tratar

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para inhibir selectivamente la enzima PTGES humana que lleva a una formación reducida de PGE2.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades de mamíferos y humanos, que incluyen a título enunciativo no taxativo:

- Enfermedades, condiciones y trastornos genitourinarios, gastrointestinales, respiratorios,

proliferativos y relacionados con dolor;

• enfermedades ginecológicas que incluyen dismenorrea primaria y secundaria, dispareunia, endometriosis, y adenomiosis; dolor asociado con endometriosis; síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquecia; proliferación asociada con endometriosis; hipersensibilidad pélvica;

• estados de enfermedad del tracto urinario asociados con la obstrucción de la salida de la vejiga; condiciones de incontinencia urinaria tales como capacidad reducida de vejiga, mayor frecuencia de micción, incontinencia urgente, incontinencia por estrés, o hiperreactividad de vejiga; hipertrofia benigna de próstata; hiperplasia prostática; prostatitis; hiperreflexia del detrusor; vejiga urinaria hiperreactiva y síntomas relacionados con vejiga urinaria hiperreactiva en donde dichos síntomas son en particular frecuencia urinaria aumentada, nocturia, urgencia urinaria o incontinencia con urgencia; hipersensibilidad pélvica; uretritis; prostatitis; prostatodinia; cistitis, en particular cistitis intersticial; hipersensibilidad idiopática de vejiga; enfermedad renal como síndrome de hiperprostaglandina E, síndrome clásico de Bartter;

• cáncer, dolor relacionado con cáncer y caquexia por cáncer;

- Epilepsia, convulsiones parciales y generalizadas;
- trastornos respiratorios que incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, broncoespasmo;
- trastornos gastrointestinales que incluyen síndrome de intestino irritable (IBS), enfermedad inflamatoria de intestino (IBD), cólico biliar y otros trastornos biliares, cólico renal, IBS con diarrea dominante; reflujo gastroesofágico, distensión gastrointestinal, Enfermedad de Crohn y similares;
- trastornos de hígado graso, en particular NASH (Esteatohepatitis no alcohólica); enfermedades fibróticas incluyendo fibrosis de pulmón, fibrosis de corazón, fibrosis renal y fibrosis de otros órganos; síndrome metabólico incluyendo, por ejemplo, resistencia a la insulina, hipertensión, hipertensión refractaria, dislipoproteinemia y obesidad, diabetes mellitus, en particular Diabetes de tipo II, infarto de miocardio; aterosclerosis; trastornos lipídicos;
- trastornos neurodegenerativos tales como enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, isquemia de cerebro y daño cerebral por trauma;
- prurito.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones

de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades de mamíferos asociados con el dolor, que incluyen a título enunciativo no taxativo

• enfermedades asociadas con dolor o trastornos seleccionados del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tales como síndrome de intestino irritable), gota, artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante), síndrome de boca ardiente, quemaduras, migrañas o cefaleas en racimos, daño de nervios, daño traumático de nervios, lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones por deporte), neuritis, neuralgias, envenenamiento, daño isquémico, cistitis intersticial, cáncer, neuralgia del trigémino, neuropatía de fibras delgadas, neuropatía diabética, artritis crónica y neuralgias relacionadas, neuropatía inducida por VIH o por el tratamiento de HIV, prurito; curado alterado de heridas y enfermedad del esqueleto como degeneración de las articulaciones.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar trastornos y enfermedades de mamíferos y humanos, que están asociados con el dolor o síndromes de dolor que en particular son:

• síndromes de dolor (incluyendo dolor agudo,

crónico, inflamatorio y neuropático), preferiblemente dolor inflamatorio, dolor en zona baja de la espalda, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, periodontitis, dolor premenstrual, dolor asociado con endometriosis, dolor asociado con enfermedades fibróticas, dolor central, dolor debido al síndrome de boca ardiente, dolor debido a quemaduras, dolor debido a migrañas, cefaleas en racimos, dolor debido a daño de nervios, dolor debido a neuritis, neuralgias, dolor debido a envenenamiento, dolor debido a daño isquémico, dolor debido a cistitis intersticial, dolor por cáncer, dolor debido a virus, infecciones por parásitos o bacterianas, dolor debido a daño traumático de nervios, dolor debido a lesiones postraumáticas (incluyendo fracturas y lesiones por deporte), dolor debido a neuralgia del trigémino, dolor asociado con neuropatía de fibras delgadas, dolor asociado con neuropatía diabética, neuralgia postherpética, dolor crónico en la zona inferior de la espalda, dolor de cuello, dolor del miembro fantasma, síndrome de dolor pélvico, dolor crónico pélvico, dolor por neuroma, síndrome de dolor regional complejo, dolor asociado con distensión gastrointestinal, dolor artrítico crónico y neuralgias relacionadas, y dolor asociado con cáncer, dolor resistente a morfina, dolor asociado con quimioterapia, neuropatía inducida por VIH o por el tratamiento de HIV; y dolor asociado con enfermedades o trastornos seleccionados

del grupo que consiste en hiperalgesia, alodinia, trastornos funcionales del intestino (tal como el síndrome de intestino irritable) y artritis (tales como osteoartritis, artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante).

Por lo tanto se espera que los compuestos de la invención sean útiles en el tratamiento de inflamación. El término "inflamación" también se entiende que incluye cualquier enfermedad, trastorno o condición inflamatoria *per se*, cualquier condición que tiene un componente inflamatorio asociado con la misma, y/o cualquier condición caracterizada por inflamación como síntoma, que incluye, entre otros, aguda, crónica, ulcerativa, específica, alérgica, por infección por patógenos, por reacciones inmunes debido a hipersensibilidad, por entrada de cuerpos extraños, por daño físico, e inflamación necrótica, y otras formas de inflamación conocidas para aquellos con experiencia en el arte. El término por lo tanto incluye, para los propósitos de esta invención, dolor inflamatorio, dolor general y/o fiebre. Los compuestos de la presente invención también puede ser útiles en el tratamiento de fibromialgia, trastornos miofasciales, infecciones virales (por ejemplo influenza, resfrío común, herpes zoster, hepatitis C y SIDA), infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, procedimientos quirúrgicos o dentales, malignidades (por ejemplo cáncer de mama, cáncer de colon, y cáncer de

próstata), artritis, osteoartritis, artritis juvenil, artritis reumatoidea, artritis reumatoidea de inicio juvenil, fiebre reumática, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hodgkin, lupus eritematoso sistémico, vasculitis, pancreatitis, nefritis, bursitis, conjuntivitis, iritis, escleritis, uveitis, curado de heridas, dermatitis, eczema, ataque cerebrovascular, diabetes mellitus, enfermedades autoinmunes, trastornos alérgicos, rinitis, úlceras, colitis ulcerativa suave a moderadamente activa, poliposis adenomatosa familiar, enfermedad coronaria, sarcoidosis y cualquier otra enfermedad con un componente inflamatorio. Los compuestos de la invención también pueden tener efectos que no están ligados a mecanismos inflamatorios, tales como en la reducción de la pérdida de hueso en un sujeto. Las condiciones que pueden mencionarse en este sentido incluyen osteoporosis, osteoartritis, enfermedad de Paget y/o enfermedades periodontales.

En base a la actividad inhibitoria de PTGES de los compuestos de la presente invención, los compuestos son útiles para el alivio del dolor, fiebre e inflamación de una variedad de condiciones que incluyen fiebre reumática, síntomas asociados con influenza u otras infecciones virales, resfrío común, dolor en la zona inferior de la espalda y de cuello, dismenorrea, dolor de cabeza, migrañas (aguda y por tratamiento profiláctico), dolor dental,

esguinces y distensiones, miositis, neuralgia, sinovitis, artritis, incluyendo artritis reumatoidea, artritis juvenil reumatoidea, enfermedades degenerativas de articulaciones (osteoartritis), gota aguda y espondilitis anquilosante, síndromes musculoesqueléticos agudos, subagudos y crónicos de dolor tales como bursitis, quemaduras, lesiones, y dolor posterior a cirugías (dolor postquirúrgico) y procedimientos dentales así como también el tratamiento preventivo del dolor quirúrgico. El dolor puede ser dolor suave, dolor moderado, dolor severo, dolor musculoesquelético, síndrome de dolor regional complejo, dolor neuropático, dolor de espalda tal como dolor visceral agudo, neuropatías, trauma agudo, estados de dolor neuropático inducido por quimioterapia, estados de dolor polineuropático (tales como neuropatía periférica diabética y/o neuropatía inducida por quimioterapia), estados de dolor neuropático autonómico, estados de dolor relacionado con lesión o enfermedad del sistema nervioso periférico (SNP) o del sistema nervioso central (SNC), poliradiculopatías del tipo cervical, lumbar o ciático, síndrome de la cola de caballo, síndrome piriformis, paraplegia, cuadriplegia, estados de dolor relacionados con diferentes condiciones de polineuritis subyacentes de diferentes infecciones, lesiones químicas, exposición a radiación, enfermedad subyacente o condiciones deficientes (tales como beriberi, deficiencias de vitaminas,

hipotiroidismo, porfiria, cáncer, VIH, enfermedad autoinmune tal como esclerosis múltiple y daño de la espina dorsal, fibromialgia, daño de nervios, isquemia, neurodegeneración, ataque cerebrovascular, dolor posterior a ataque cerebrovascular, trastornos inflamatorios, esofagitis, trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD), síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria de intestino, vejiga hiperreactiva, hipersensibilidad pélvica, incontinencia urinaria, cistitis, úlcera estomacal, del duodeno, dolor muscular, dolor debido a cólicos y dolor referido. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento o prevención de artropatía hemofílica y enfermedad de Parkinson.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar condiciones que pueden tratarse por inhibición de la contracción del músculo liso inducido por prostanoides por prevenir la síntesis de prostanoides contráctiles y por lo tanto pueden ser de relevancia para usar en el tratamiento de dismenorrea o trabajo prematuro y asma.

La presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar cáncer y trastornos hiperproliferativos. Los trastornos hiperproliferativos

incluyen, a título enunciativo no taxativo, por ejemplo: psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal in situ y carcinoma lobular in situ.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer de cerebro incluyen, a título enunciativo no taxativo gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodérmicas y pineales.

Los tumores de los órganos reproductoivos masculinos incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductivos femeninos incluyen, a título enunciativo no

taxativo, cáncer de endometrio, cervical, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, a título enunciativo no taxativo, distintos tipos de cáncer anales, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, a título enunciativo no taxativo, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

Los distintos tipos de cáncer oculares incluyen, a título enunciativo no taxativo, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de distintos tipos de cáncer hepáticos incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

Los distintos tipos de cáncer de piel incluyen, a título enunciativo no taxativo, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello

incluyen, a título enunciativo no taxativo, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, a título enunciativo no taxativo, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, a título enunciativo no taxativo, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

Las leucemias incluyen, a título enunciativo no taxativo, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de las células pilosas.

Una forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar una enfermedad ginecológica, preferiblemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquecia.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un método para usar los

compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar una enfermedad del tracto urinario, en particular vejiga hiperreactiva o cistitis, preferiblemente cistitis intersticial.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar un trastorno respiratorio, preferiblemente tos, en particular tos crónica.

Otra forma de realización preferida de la presente invención se relaciona con un método para usar los compuestos de la presente invención y composiciones de los mismos, para tratar artritis, en particular artritis reumatoidea y espondilitis anquilosante.

Estos trastornos han sido bien caracterizados en humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden ser tratados por administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

El término “tratar” o “tratamiento” como se utiliza a lo largo de este documento se utiliza convencionalmente, por ejemplo, para el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aliviar, reducir, mitigar, mejorar la condición de, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como una enfermedad ginecológica o una enfermedad asociada con una proliferación no deseada como endometriosis o cáncer.

Dosis y administración

En base a técnicas de laboratorio estándares conocidas para evaluar compuestos útiles para el tratamiento de trastornos y/o enfermedades, que son influenciadas por PTGES, por ensayos de toxicidad estándar y por ensayos farmacológicos estándares para la determinación de las condiciones identificadas precedentemente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones. La dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad del ingrediente activo a ser administrada en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el periodo de tratamiento, la edad y seco del paciente tratado, y la naturaleza y extensión de la condición tratada.

La cantidad total del ingrediente activo a ser administrado generalmente variará en un rango entre 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día. Los esquemas de dosificación clínicamente útiles variarán en un rango entre una y tres veces por día de dosificación y una vez cada cuatro semanas de dosificación. Además, un

"descanso de fármaco" en donde un paciente no es dosificado con un fármaco durante un determinado periodo de tiempo, puede ser beneficioso para el balance total entre el efecto farmacológico y la tolerabilidad. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de ingrediente activo, y puede administrarse una o más veces por día o menos de una vez por día. Una dosificación unitaria oral preferida para una administración de los compuestos de la presente invención incluye a título enunciativo no taxativo entre 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal entre una a tres veces por día y una vez por semana. La dosificación diaria promedio para la administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosa, intramuscular, subcutánea y parenteral, y el uso de técnicas de infusión preferiblemente será entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación rectal diario promedio preferiblemente será entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación vaginal diario promedio preferiblemente será entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario promedio preferiblemente será entre 0,1 y 200 mg administrados entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica preferiblemente será la requerida para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación

por inhalación diario promedio preferiblemente será entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

Por supuesto que el régimen de dosificación inicial específico y el continuado para cada paciente variará de acuerdo con la naturaleza y severidad de la condición de acuerdo con lo determinado por el médico, la actividad del compuesto específico empleado, la edad y la condición general del paciente, tiempo de administración, ruta de administración, tasa de excreción del fármaco, combinaciones de fármacos, y similares. El modo deseado de tratamiento y número de dosis de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable o éster o composición del mismo pueden ser determinados por aquellas personas con experiencia en el arte usando ensayos de tratamiento convencional.

Preferiblemente, las enfermedades tratadas con el mencionado método son trastornos ginecológicos, más preferiblemente dismenorrea, dispareunia o endometriosis, dolor asociado con endometriosis, u otros síntomas asociados con endometriosis, en donde dichos síntomas son en particular dismenorrea, dispareunia, disuria, o disquecia. Otras enfermedades, que pueden tratarse con el mencionado método, son osteoartritis, neuropatía diabética, síndrome de boca ardiente, reflujo gastroesofágico, migrañas trastornos, tos crónica, asma, prurito, enfermedad de intestino

irritable, vejiga urinaria hiperreactiva, hiperplasia prostática, cistitis intersticial.

Preferiblemente, el método para tratar las enfermedades mencionadas precedentemente no se limita al tratamiento de dicha enfermedad sino que también incluye el tratamiento de dolor relacionado o asociado con las mencionadas enfermedades.

Los compuestos de la presente invención pueden usarse en particular para la terapia y prevención, es decir profilaxis, de enfermedad, condición o trastorno genitourinario, gastrointestinal, respiratorio o relacionado con dolor.

Los métodos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por las personas con experiencia en el arte.

Los experimentos de ensayo ejemplificativos descritos en la presente son útiles para ilustrar la presente invención y la invención no se limita a los ejemplos dados.

Ensayos biológicos

Los ejemplos se ensayaron mediante ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se ensayaron más de una vez, los datos se informan como valores promedio o como valores medios, en donde

- el valor promedio, también referido como el valor

de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividido el número de veces ensayado, y

- el valor medio representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan con orden ascendente o descendente. Si el número de valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor de la mitad. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores medios calculados utilizando los conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Ensayo de inhibición enzimática bioquímica de PTGES humana:

La PTGES (prostaglandina E sintasa 1 microsomal) es una enzima que convierte la prostaglandina H2 (PGH2) a prostaglandina E2 (PGE2) en presencia de glutatión reducido (GSH).

Las proteínas recombinantes (isoformas de humano) de PTGES que contienen una marca FLAG, expresadas en células de insecto infectadas con baculovirus (Hi-5) y purificadas por cromatografía de afinidad se usaron como enzima en el ensayo. El sustrato fue prostaglandina H2 (Cayman Chemicals).

Para el ensayo, se transfirieron con pipeta 50 nl de una solución 100 veces concentrada del compuesto de ensayo en DMSO a una placa para microtitulación negra (384 o 1536, Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Se agregaron 4 µl de una solución de PTGES humana en solución amortiguadora de ensayo [fosfato de sodio 100 mM pH 7,2, Glutatión reducido 2,5 mM, EDTA 1 mM, 0,01% de BSA, DTT 0,4 mM, n-dodecilmaltósido 0,15 mM] al pocillo que contenía el compuesto de ensayo y se incubó durante entre 15 y 20 minutos para permitir la unión del compuesto a la enzima antes de la reacción enzimática. La reacción se comenzó por el agregado de 1 µl de una solución enfriada en hielo que contenía PGH2 (40 nM en solución amortiguadora de ensayo dando como resultado una concentración final de PGH2 8 nM en el ensayo). El tiempo de reacción de la mezcla fue 60 segundos a temperatura ambiente (PGH2 en solución acuosa se convierte rápidamente de manera no enzimática a PGE2 con una vida media corta). La concentración de cada isoforma de PTGES se adaptó a la actividad de la respectiva preparación de enzima para mantener las propiedades lineales dentro del tiempo de reacción. La concentración típica fue alrededor de 0,75 nM. La reacción se detuvo por el agregado de 1 µl de una solución que contenía $SnCl_2$ 15 mM y KF 400 mM en agua. El $SnCl_2$ convierte la PGH2 inestable remanente a PGF2alfa estable. Luego, se agregan 3 µl de una primera solución de

detección que contiene PGE2-D2 (Cisbio Bioassays, reactivo para TR-FRET, diluido de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, típicamente 1:20 en solución amortiguadora para reconstitución). Finalmente, se agregaron a la mezcla 3 µl de la segunda solución de detección que contiene el anticuerpo anti-PGE2 marcado con Lantánido-criptato (Cisbio Bioassays, diluido de acuerdo con las recomendaciones del fabricante, típicamente 1:20 en solución amortiguadora para reconstitución). La mezcla resultante se incubó durante la noche a 4°C para permitir la formación de un complejo de PGE2 y los reactivos de detección. La cantidad de PGE2 que se había producido por PTGES a partir de PGH2 se determinó luego por transferencia de energía de resonancia del anticuerpo anti-PGE2 marcado con Lantánido-criptato a PGE2-D2. De esta manera se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665nm después de la excitación a 337 - 350nm en un lector de microplacas compatible con TR-FRE (típicamente BMG Pherastar o Perkin-Elmer ViewLux). La relación de las emisiones a 665 nm y 620 nm se usó para determinar la cantidad de PGE2 que fue catalizado por la enzima. Los datos se normalizaron (reacción de enzima sin inhibidor = 0% de inhibición, configuración del ensayo sin enzima = 100% de inhibición). Los compuestos se ensayaron por duplicado hasta en 10 concentraciones (por ejemplo 20 µM, 5,7 µM, 1,6 µM, 0,47 µM, 0,13 µM, 38 nM, 11 nM, 3,1 nM,

0,89 nM, 0,25 nM y 0,073 nM). Se hicieron series de diluciones por dilución serial antes del ensayo a partir de una forma concentrada 100 veces. Los valores de IC50 se calcularon por ajuste a 4 parámetros.

Tabla 1 Conversión enzimática de PGH2 a PGE2

Ejemplo de Patente	PTGES humana IC50 [mol/l]
1	1,45 E-8
2	2,04 E-8
3	1,98 E-7
4	1,32 E-6
5	7,95 E-7
6	1,62 E-7
7	3,16 E-6
8	1,60 E-7
9	3,56 E-6
10	4,70 E-7
11	3,41 E-7
12	5,79 E-7
13	7,82 E-8
14	1,15 E-7
15	1,14 E-7
16	5,96 E-8
17	3,52 E-8
18	2,36 E-7

19	5,52 E-7
20	2,55 E-6
21	1,61 E-7
22	2,99 E-7
23	5,26 E-6
24	2,20 E-8
25	2,25 E-6
26	1,56 E-8
27	9,03 E-8
28	3,80 E-7
29	7,82 E-8
30	1,88 E-7
31	4,43 E-7
32	4,70 E-7
33	1,43 E-8
34	9,85 E-9
35	3,73 E-6
36	3,22 E-8
37	1,40 E-8
38	4,62 E-8
39	1,43 E-8
40	2,82 E-8
41	1,92 E-8
42	4,60 E-8
43	3,01 E-8

44	1,76 E-8
45	1,68 E-6
46	5,53 E-8
47	1,59 E-8
48	1,42 E-8
49	5,30 E-7
50	4,29 E-8
51	6,91 E-8
52	2,73 E-7
53	5,33 E-8
54	2,73 E-8
55	3,54 E-8
56	7,52 E-6
57	7,21 E-8
58	2,10 E-7
59	1,93 E-7
60	4,78 E-7
61	3,22 E-8
62	1,48 E-7
63	1,03 E-7
64	3,44 E-7
65	1,96 E-7
66	5,39 E-8
67	3,28 E-7
68	4,65 E-8

69	8,74 E-6
70	5,29 E-8
71	1,59 E-5
72	7,10 E-8
73	2,45 E-7
74	1,88E-5 > 2,00E-5
75	7,14 E-8
76	1,62 E-5
77	1,27 E-7
78	1,18 E-7
79	4,33 E-7
80	8,85 E-8
81	1,72 E-7
82	9,06 E-8
83	1,17 E-5
84	4,11 E-8
85	2,92 E-8
86	2,08 E-7
87	9,67 E-9
88	9,61 E-7
89	2,22 E-8
90	1,08 E-7
91	2,03 E-8
92	2,20 E-8

93	3,56 E-8
94	3,23 E-8
95	4,17 E-8
96	3,69 E-8
97	1,30 E-8
98	3,38 E-8
99	3,73 E-8
100	1,12 E-8
101	1,66 E-7
102	> 2,00 E-5
103	2,78 E-7
104	9,51 E-8
105	1,29 E-8
106	1,56 E-7
107	1,06 E-7
108	3,19 E-8
109	2,49 E-8
110	5,44 E-8
111	5,39 E-8
112	5,19 E-8
113	1,40 E-7
114	2,95 E-8
115	1,85 E-8
116	3,49 E-9
117	1,56 E-8

118	3,83 E-7
119	1,06 E-6
120	1,59 E-8
121	3,82 E-7
122	2,28 E-8
123	6,46 E-7
124	5,06 E-9
125	2,29 E-8
126	6,46 E-7
127	3,15 E-8
128	1,73 E-6
129	5,60 E-9
130	7,23 E-8
131	1,02 E-6
132	3,86 E-8
133	1,77 E-6
134	7,59 E-9
135	8,62 E-8
136	1,27 E-8
137	2,90 E-6
138	2,04 E-6
139	1,07 E-7
140	3,58 E-8
141	3,43 E-6
142	1,35 E-8

143	3,49 E-7
144	4,76 E-8
145	5,04 E-8
146	1,26 E-8
147	1,31 E-6
148	2,42 E-8
149	5,21 E-8
150	2,62 E-6
151	4,65 E-8
152	9,14 E-7
153	1,17 E-8
154	4,28 E-8
155	1,58 E-7
156	3,29 E-8
157	2,95 E-8
161	2,78 E-7
167	2,95 E-7
168	1,19 E-6
169	2,54 E-7
170	5,73 E-7
171	3,19 E-7
172	1,86 E-6
173	1,24 E-6
174	4,44 E-7
175	3,46 E-8

176	1,98 E-7
177	7,01 E-8
178	2,69 E-7
179	8,52 E-8
180	6,64 E-8
181	2,30 E-6
182	7,41 E-7
183	1,00 E-6
184	2,37 E-8
185	6,90 E-8
186	4,37 E-8
187	2,39 E-8
188	2,42 E-8
189	1,50 E-8
190	3,61 E-8
191	6,01 E-8
192	1,35 E-8
193	2,32 E-7
194	6,82 E-9
195	1,05 E-8
196	7,47 E-8
197	1,93 E-8
198	2,00 E-8
199	3,02 E-8
200	1,77 E-8

201	6,57 E-9
202	1,04 E-8
203	1,67 E-8
204	2,08 E-8
205	6,64 E-8
206	1,01 E-8
207	1,41 E-8
208	2,81 E-8
209	3,93 E-8
210	3,50 E-8
211	1,90 E-7
212	5,69 E-7
213	3,28 E-7
214	3,81 E-7
215	2,58 E-7

Los resultados del ensayo de inhibición enzimática bioquímica demuestran que los ejemplos son inhibidores de PTGES humana potentes.

Modelo de enfermedad de endometriosis (modelo de dispareunia)

Se sometieron ratas SD hembra a cirugía de endometriosis en la fase de celo. Se cosieron 4 fragmentos uterinos al arco de la arteria mesentérica (cerrado al intestino delgado) y otros pocos fragmentos (>2) se cosieron

a la pared colónica distal. Se implantaron electrodos en paralelo para el registro posterior de electromiografía (EMG) en la pared abdominal para permitir el registro de la respuesta motora visceral. Después del entrenamiento de respuesta visceromotora (VMR)/distensión vaginal (VD) se realizó en ensayo 5 y 6 semanas después de la cirugía en la fase de proestro. Para la sesión de distensión vaginal, se lubricó el globo desinflado y se insertó en el canal vaginal medio, localizado de manera tal que no pudiese tocar el cérvix incluso al inflarlo. El inflado del globo con diferentes volúmenes de agua usando una bomba controlada por computadora distendía el canal vaginal. En paralelo, se registraron las EMG para medir la VMR relacionada con la distensión. A las 6 semanas, las lesiones endometrióticas postcirugía y el endometrio se extirparon para realizar el análisis de las lesiones. Se realizó el análisis de la expresión de ARN en las lesiones y endometrio. El ARN de las lesiones y endometrio se aisló después de la homogeneización de los tejidos en tiocianato de guanidinio usando el Conjunto de componentes RNeasy mini (Qiagen) con digestión con DNasa. Se retrotranscribió un microgramo de ARN con hexámeros al azar usando el Sistema SuperScript III First-Strand Synthesis (Invitrogen). Se realizó el análisis por PCR Taqman en tiempo real usando el sistema de PCR en tiempo real 7900HT (Applied Biosystems). Se adquirieron las sondas

y cebadores prevalidados para Mki67 (identificado para antígeno por el anticuerpo monoclonal Ki-67; No. de catálogo Rn01451446_m1) y el control endógeno TBP* (véase la figura 1A; proteína de unión a la caja TATA; No. de catálogo Rn01455646_m1) de Applied Biosystems. Se calcularon los niveles relativos de ARNm usando el método comparativo de ΔCT usando el programa de computación RQ-Manager (Applied Biosystems).

El Ejemplo 17 (0,75 mg/kg, bid, p.o.) se administró dos veces por día comenzando al final de la semana 2 posterior a la cirugía hasta la semana 5 posterior a la cirugía.

La dosificación oral repetida del Ejemplo 17 (0,75 mg/kg, bid.; n=18/grupo; vehículo) disminuyó significativamente la hiperalgesia vaginal respecto a los animales tratados con vehículo. El efecto se mantuvo en el periodo libre de tratamiento de la semana 6. El tratamiento con el Ejemplo 17 también redujo significativamente la proliferación en las lesiones en comparación con los animales tratados con vehículo, medido por disminución de la expresión génica del marcador de proliferación Ki67 vs. control de gen estándar interno en Taqman en la semana 6. Por lo tanto, los datos en el modelo de dispareunia indican que el Ejemplo 17 es antiproliferativo *in vivo* y reduce la hiperalgesia vaginal. Los datos antiproliferativos indican

un componente modificador de la enfermedad más allá de los efectos analgésicos luego de la inhibición sostenida de PTGES (véase la figura 1).

Como puede verse en la figura 1, el ejemplo 17 induce la reducción sostenida del dolor en el modelo de dispareunia por endometriosis en ratas. El Ejemplo 17 también redujo significativamente la proliferación de lesiones endometrióticas en comparación con los animales tratados con vehículo.

Medidas de PGE2 en el modelo de inflamación por CFA usando ratones KI humanizados

Los ratones transgénicos hembra que expresan la enzima PTGES humana (Taconic, Xu y col. 2008) recibieron una inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) (30 µl, 1 mg/ml, Sigma) en la pata trasera izquierda bajo anestesia con isoflurano. Los animales recibieron una dosificación oral única de ejemplo 2, 17, 44, 48, 55, 87. Al finalizar los experimentos (48h después de CFA, 1h después de la dosificación), se recolectó el tejido de la pata trasera para el análisis de los niveles de PGE2 (ELISA, Cayman No. de ítem químico 514531). Los datos demuestran que todos los compuestos ensayados inhibieron significativamente la formación de PGE2 inducida por CFA en la pata trasera inflamada ipsilateral (véase la tabla 2). En la Figura 2 se demuestra una fuerte eficacia del ejemplo 17 y del ejemplo

44 en la inhibición de la liberación de PGE2 en patas de ratones KI humanizados después de la inyección de CFA en las patas, adicionalmente la liberación de PGE2 no es bloqueada completamente en los animales tratados con el ejemplo 17 y el ejemplo 44. Los niveles de PGE2 después del tratamiento con el ejemplo 17 y el ejemplo 44 están aún en el rango de los niveles de PGE2 de los animales tratados con PBS, indicando que se mantienen niveles residuales de PGE2 después de la inhibición de PTGES. El análisis estadístico se lleva a cabo mediante el análisis de la varianza por una vía, seguido por la prueba de comparación múltiple de Bonferroni vs. los controles con vehículo usando el programa de computación GraphPad PRISM, *p<0,05, **p<0,01.

Tabla 2: Inhibición de la liberación de PGE2 inducida por CFA en la pata trasera inflamada ipsilateral de ratones KI humanizados (que expresan PTGES humana)

Compuesto	Bioquímica IC_{50} Hu.	Dosis mg/kg, p.o.	% de inhibición de PGE2 *in vivo vs* vehículo	Concentración en plasma Cplasma-no unido
Ejemplo 17	35 nM	10	88	380 nM
Ejemplo 44	18 nM	1	95	15 nM

		3	65	47 nM
		10	100	173 nM
Ejemplo 55	27 nM	1	84	34 nM
		3	93	103 nM
		10	96	322 nM
Ejemplo 87	8 nM	1	43	25 nM
		3	65	75 nM
		10	67	172 nM
Ejemplo 48	3 nM	1	38	11 nM
		3	74	32 nM
		10	78	88 nM
Ejemplo 2	21 nM	1	37	21 nM
		3	75	62 nM

		10	94	190 nM

Eficacia en el modelo de inflamación por CFA con lectura de dolor

Los ratones c57bl/6 de tipo salvaje (*wild-type*, WT) hembra (Taconic) recibieron una inyección intraplantar de adyuvante completo de Freund (CFA) (30 µl, 1 mg/ml, Sigma) en la pata trasera izquierda bajo anestesia con isoflurano. Los animales recibieron una dosis oral única del ejemplo 17 (30, 100 mg/kg, n=10/grupo) y del ejemplo 44 (30, 75 mg/kg, n=10/grupo) en el día 2 posterior a la inyección de CFA. Se evaluó el comportamiento relacionado con el dolor espontáneo en animales con movimiento libre usando el dispositivo automatizado *Dynamic Weight Bearing* (DWB, Bioseb, Francia) de acuerdo con protocolos publicados y validados: Robinson I, Sargent B, Hatcher JP, Neurosci Lett. 2012 Aug 30;524(2):107-10. Use of dynamic weight bearing as a novel end-point for the assessment of Freund's Complete Adjuvant induced hipersensitivity in mice; Tétreault P, Dansereau MA, Doré-Savard L, Beaudet N, Sarret P. Physiol Behav. 2011 Sep 1;104(3):495-502 Weight bearing evaluation in inflammatory, neuropathic and cancer chronic pain in freely moving rats; Gruen M, Laux-Biehlmann A, Zollner TM, Nagel J. J Neurosci

Methods. 2014 Jul 30;232:118-24. Use of Dynamic Weight Bearing as a novel end-point for the assessment of abdominal dolor in the LPS-induced peritonitis model in the rat. Para la prueba de comportamiento, el animal se colocó dentro de una cámara de Plexiglas y se dejó mover libremente dentro del aparato durante un periodo de 5 minutos, posteriormente se registró el comportamiento del dolor durante un periodo de prueba de otros 5 minutos. El ejemplo 17 y el ejemplo 44 redujeron ambos significativamente y de manera dependiente de la dosis el comportamiento de dolor evaluado por DWB después de la inflamación inducida por CFA (véase la figura 3).

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante análisis de la varianza por una vía, seguido por comparación múltiple por Bonferroni del ensayo vs. controles con vehículo usando el programa de computación GraphPad PRISM, *p<0,05, **p<0,01.

En conclusión, el ejemplo 17 y el ejemplo 44 redujeron de manera dependiente de la dosis el dolor espontáneo en ratones WT después de la inflamación inducida por CFA como puede verse en la figura 3.

Modelo de ratón NASH *in vivo*

Para inducir experimentalmente NASH, se inyectaron 200 µg de estreptozotocina (STZ; Sigma-Aldrich, EE.UU.) subcutáneamente en 45 ratones C57BL/6 macho de 2 días de

edad. Comenzando a las 4 semanas de edad, estos animales se alimentaron *ad libitum* con una dieta con alto contenido de grasas (HFD; 57 kcal%grasa, #HFD32 de CLEA, Japón). A la edad de 6 semanas, los animales se distribuyeron al azar en 3 grupos (15 animales por grupo). Mientras uno de los grupos no recibió ningún tratamiento, los otros 2 grupos se trataron oralmente con vehículo o con la sustancia de ensayo durante 4 semanas diariamente. Después de la semana 4 de tratamiento, todos los animales se sacrificaron sin dolor bajo anestesia, y se extrajeron los hígados y se fijaron para el estudio histológico en solución de Bouin (H. Denk, "Fixierung histologischer Präparate" [Fixing of Histological Preparations], en: P. Böck (ed.): "Romeis Mikroskopische Technik" [Romei's Microscopy Techniques], Urban & Schwarzenberg, Munich-Vienna-Baltimore 1989, 17ta edición, página 97, ISBN 3-541-11227-1). Luego, las muestras de hígado se embebieron en parafina y se obtuvieron secciones en parafina de 5 µm de espesor. Las secciones histológicas de cada hígado se tiñeron a) para la determinación de la calificación de actividad NAFLD (NAS) con hematoxilina-eosina (HC), y b) para la determinación de la fibrosis hepática con rojo de Picro-Sirius (Waldeck, Alemania). La calificación de la actividad de NAFLD se determina en las secciones con hematoxilina-eosina en base a los criterios recomendados por D.E. Kleiner y col., Hepatology 41 (2005),

1313-1321 (Tabla 1). Para la cuantificación histológica de las áreas fibróticas, se tomaron 5 fotos digitales (DFC280; Leica, Alemania) para cada sección bajo un aumento de microscopio de 200 veces y se determinó el porcentaje de fibrosis usando el programa de computación ImageJ (National Institute of Health, EE.UU.).

Modelo de ratón db/db *in vivo*

Se usaron 30 ratones db/db macho de 8 semanas de edad. Este modelo es un modelo bien aceptado de obesidad, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 (Aileen JF King; The use of animal models in diabetes research; British Journal of Pharmacology 166 (2012), 877-894). Durante el experimento, los animales recibieron una dieta estándar (RM1(E) 801492, SDS) y agua corriente *ad libitum*. Los animales se distribuyeron al azar en 3 grupos (10 animales por grupo) y se trataron oralmente con la sustancia de ensayo durante 6 semanas. Durante el periodo de estudio, se extrajo sangre de los animales a diferentes puntos en el tiempo (antes del inicio del tratamiento, 3 semanas después del inicio del tratamiento y 2 días antes del final del tratamiento) para determinar los parámetros de sensibilidad a la insulina (por ejemplo HbA1c, contenido de glucosa, contenido de insulina). Además, se realizó una OGTT (prueba de tolerancia a la glucosa oral) como un parámetro para la determinación de la sensibilidad a la insulina 1 día antes

del inicio del tratamiento y 2 días después del final del tratamiento. Además, se calculó el índice HOMA-IR (nivel de insulina en ayunas (mU/l) * nivel de glucosa en ayunas (mmol/l) / 22,5).

Modelo de artritis inducida por adyuvante *in vivo*

Para determinar la actividad antiinflamatoria de los compuestos de ensayo, se examina su eficacia *in vivo* en un modelo de artritis. Para este propósito, se administraron ratas Lewis macho con 100 µl de una solución de adyuvante completo de Freund (CFA) (M. tuberculosis H37Ra [Difo Lab, No. de Cat. -231141] disuelto en adyuvante incompleto de Freund [Difco Lab, Cat. No. -263910]) en la cola subcutáneamente en el día 0. En este estudio se incluyeron un grupo control sano y un grupo control de enfermedad. Cada grupo control recibió el tratamiento p.o. solo con el vehículo de la sustancia de ensayo. El tratamiento con diferentes dosificaciones de la sustancia de ensayo se realizó de manera preventiva, es decir comenzando a partir del día 0, por administración oral. En el día 0, la condición de inicio de los animales se determinó adicionalmente en términos de las calificaciones de actividad de la enfermedad (calificaciones de la severidad de la artritis en base a sistema de puntos). Es decir, se otorgaron puntos de acuerdo al grado de inflamación de la articulación entre 0 y 4 de acuerdo con la presencia de un

eritema que incluye hinchazón de la articulación (0 = nada; 1 = leve; 2 = moderado; 3 = distintivo; 4 = severo) para ambas patas traseras y se sumaron. Para determinar la eficacia antiinflamatoria de los compuestos de ensayo, la actividad de la enfermedad de los animales se califica mediante la calificación de la actividad de la enfermedad comenzando a partir del día 8, cuando los animales exhiben los primeros signos de artritis, y posteriormente 3 veces por semana, hasta el final (día 20). El análisis estadístico se lleva a cabo usando análisis de varianza de factor simple (ANOVA) y por comparación contra el grupo control mediante análisis comparativo múltiple (prueba de Dunnett).

La administración s.c. de CFA en ratas lleva a artritis aguda con inflamación articular distintiva en ratas.

Modelo de artritis inducida por anticuerpo en ratones *in vivo*

El efecto antiinflamatorio de los compuestos de ensayo se examinó en otro modelo de artritis murina. Para este propósito, se inyectaron ratones Balb/c hembra de manera intravenosa en el día 0 con 200 µl de una mezcla de colágeno anticuerpo (10 mg/ml; ArthritoMab, MD Bioproducts) en la vena de la cola (excepto para el grupo control sano incluido en el estudio). En el día 6, estos ratones recibieron cada uno una inyección intraperitoneal adicional de 200 µl de

LPS. En este estudio se incluyeron un grupo control sano y un grupo control de enfermedad. Cada grupo control recibió tratamiento p.o. solo con el vehículo de la sustancia de ensayo. El tratamiento con diferentes dosificaciones de la sustancia de ensayo se realizó de manera preventiva, es decir comenzando el día 0, por administración oral. Durante el curso del experimento, la extensión de la enfermedad se calificó en base a un sistema de otorgamiento de puntos para la calificación de la actividad de la enfermedad respecto a las cuatro patas. En este otorgamiento de puntos, no se otorgaron puntos para una pata sana, mientras que se otorgaron entre 1 punto [inflamación leve, por ejemplo, de uno o más dedos] a 4 [inflamación severa extendiéndose a toda la pata] en cada caso para la extensión particular de la inflamación de la articulación que comenzó desde los dedos a través de la articulación metatársica hasta la articulación del tobillo, como se explica a continuación:

- 0 = normal
- 1 = eritema e hinchazón leve limitada al tarso o tobillo o dedos
- 2 = eritema e hinchazón leve extendiéndose desde el tobillo hacia el metatarso (2 segmentos)
- 3 = eritema e hinchazón moderada extendiéndose desde el tobillo hasta las articulaciones metatársicas
- 4 = eritema e hinchazón severa que abarca el

metatarso, pie y dedos

Para este parámetro, la condición de inicio se determina previamente un día antes del inicio del experimento (día –1) y esta calificación de la actividad de la enfermedad se califica posteriormente tres veces por semana a partir del día 8. El análisis estadístico se lleva a cabo usando el análisis de varianza de factor simple (ANOVA) y por comparación con el grupo control mediante el análisis comparativo múltiple (prueba de Dunnett).

La administración i.v. de una mezcla de colágeno anticuerpo incluyendo la posterior administración i.p. de LPS en ratones lleva a una artritis aguda con inflamación articular distintiva.

Modelo de caquexia por enfermedad cancerígena (modelo de tumor C26)

El objetivo de este estudio es mostrar la eficacia del o los compuestos de ensayo en un modelo de caquexia por cáncer en ratón. Los ratones se albergaron bajo condiciones estándares de laboratorio. El modelo de tumor C26 es inducido por inoculación subcutánea unilateral de células C26 (Cell Line Service, CLS, Eppelheim, Alemania) disueltas en solución salina amortiguada con fosfato (PBS) en ratones BALB/c susceptibles (ratones C26). Los ratones control de intervención recibieron una inyección subcutánea unilateral de PBS, (ratones Sham).

Condición preventiva: comenzando en el día de la inoculación de los C26 o inducción de Sham, los ratones C26 y los ratones Sham se trataron con el compuesto de ensayo [dosificaciones: 0/ 1/ 3/ 10/ 30/ 75/ 100/ 150 mg/kg disueltas en Etanol/ Solutol/ Agua (10/40/50 v/v/v)] una vez por día p.o. Condición terapéutica: comenzando hasta 7 días después de la inoculación C26 o inducción de Sham, los ratones C26 y los ratones Sham se trataron con el o los compuestos de ensayo [dosificaciones: 0/ 1/ 3/ 10/ 30/ 75/ 100/ 150 mg/kg disueltos en Etanol/ Solutol / agua (10/40/50 v/v/v)] una vez por día p.o. En ambas condiciones experimentales, los experimentos continuaron hasta el día 21 posterior a la inoculación del tumor.

Durante el experimento, se monitoreó el peso corporal, el crecimiento tumoral, la ingesta de alimento y agua y se determinó la composición corporal respecto a la grasa corporal total y a la masa corporal magra antes de la inoculación de C26 o inducción de Sham y al final del experimento usando un método para obtener imágenes por resonancia magnética por eco cuantitativo o absorciometría de rayos X de energía dual. La actividad física se evaluó por la prueba de rotación, prueba de agarre, prueba de campo abierto y actividad total monitoreados en las jaulas de albergue. Al final del experimento, los animales se pesaron, se sacrificaron, se extirparon los tumores y se pesaron

nuevamente las carcasas libres de tumor. Se recolectó sangre y se extirparon frescos los órganos internos tales como hígado, corazón, almohadillas grasas del epidídimo y músculos periféricos y se pesaron. La mitad de los tejidos recolectados se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido y la mitad de los mismos se procesaron para permitir el análisis histológico. El grado de atrofia muscular se analizó por medida del área de sección transversal de la fibra muscular (Zeiss Observer Z1 mikroskope, programa de computación zen). Se usó la técnica de RT-PCR y de transferencia Western para evaluar la apoptosis (por ejemplo Caspasa 3, BAX, BCL-XL) y la degradación de proteínas por la vía de proteolítica ubiquitina (por ejemplo MuRF1, MAFbx) en músculos periféricos. Los síntomas metabólicos se evaluaron por medida del contenido de glucosa, triglicéridos, albumina, y proteína total en plasma, que se prepara a partir de sangre entera (cobas c111, Roche, Suiza). Las citoquinas inflamatorias, tal como los niveles de interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-10, IL-12, interferón-gamma (IFN-γ), factor de necrosis tumoral-α (TNF-α) se analizaron usando Mesoscale y MSD®96-Well MULTI-ARRAY® y MULTI-SPOT®. La concentración de los metabolitos de PGE y PGE2 en sangre y músculos se determina con un conjunto de componentes para EIA de metabolito de Prostaglandina E o un conjunto de componentes para Prostaglandina E2 Luminex® xMAP® (Cayman

Chemical, Ann Arbor, MI), respectivamente.

La estadística se calculó usando el programa de computación GraphPad Prism 6. Los grupos se compararon usando ANOVA de una vía o de dos vías. Se usó la prueba post hoc de Bonferroni para determinar las diferencia significativas entre los grupos individuales.

Vejiga hiperreactiva inducida por ciclofosfamida (ratas) / cistitis por ciclofosfamida (ratas)

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia sobre antagonistas del receptor P2X3 en la vejiga hiperreactiva así como también en la cistitis en ratas tratadas con ciclofosfamida.

El diseño experimental se adaptó a un protocolo descrito previamente (Lecci A y col, Br J Pharmacol 130: 331-38, 2000).

Brevemente, las ratas Sprague Dawley hembra (aproximadamente de 200g) se albergaron bajo condiciones normales para ratas de laboratorio en un ciclo de luz:oscuridad 12:12 horas. El compuesto se administró por sonda oral (30 mg/kg) una hora antes de la aplicación de ciclofosfamida (100 mg/kg) por inyección i.v. Cada rata se transfirió 1,5 horas adicionales después de la administración de ciclofosfamida a una jaula metabólica y se registró la frecuencia de evasión durante las siguientes 15 horas. Se registró las micciones por hora y se calculó el

AUC durante la fase de mesera de la micción (entre 4 y 10 horas después de la transferencia a las jaulas metabólicas) para cada animal con el programa de computación GraphPad Prism 6.

Figura 1: Efecto del ejemplo 17 sobre la proliferación en lesiones y endometrio (A) e hiperalgesia vaginal (B) en el modelo de dispareunia en ratas)

Figura 2: Efecto del ejemplo 17 y del ejemplo 44 sobre los niveles de PGE2 en ratones KI hu después de CFA

Figura 3: Efecto del ejemplo 17 y del ejemplo 44 sobre el dolor inducido por CFA (DWB) en ratones WT.