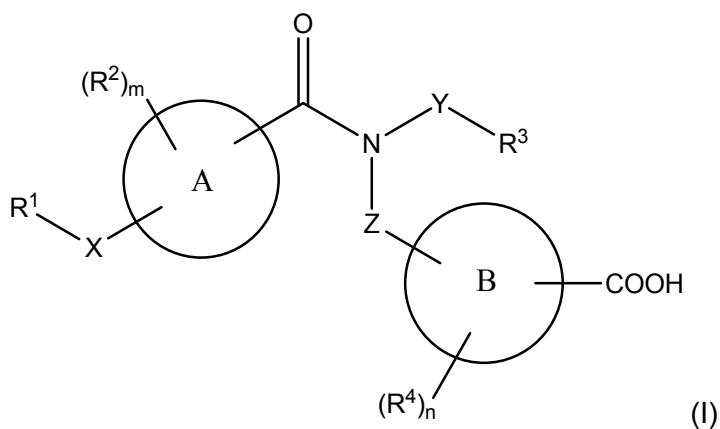


1. Un compuesto de fórmula (I)



caracterizado porque

5 R^1 representa un grupo fenilo sustituido por uno a cuatro sustituyentes
independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano, alcoxi C_1-C_6 , y alquilo C_1-C_6 ,
en donde el grupo alquilo no se encuentra sustituido o esta sustituido por uno a cuatro
átomos halógenos;

X representa un átomo de oxígeno o $-CH_2O-$;

m es 0, 1 o 2;

10 cada R^2 representa independientemente un átomo de halógeno;

Y representa CH_2 ;

15 R^3 representa alquilo C_1-C_4 , o un sistema anular hidrocarbonilo de 3 a 6
miembros, saturado o insaturado, en donde el sistema anular alquilo o hidrocarbonilo no
se encuentra sustituido o esta sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente
seleccionados de entre halógeno, hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y fenilo, en
donde el fenilo no se encuentra sustituido o esta sustituido por uno a cuatro átomos
halógenos;

Z representa $CR^{11}R^{12}$ en donde R^{11} y R^{12} representan cada uno
independientemente un átomo de hidrógeno;

20 n es 0, 1 o 2;

cada R^4 representa independientemente un átomo de halógeno; y

el anillo A representa un grupo fenilo, ciclohexilo, piridinil o pirimidil;

el anillo B representa es fenilo

25

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R¹ representa un grupo fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂, en donde el grupo alquilo no se encuentra sustituido o esta sustituido por uno a tres átomos de halógeno.

3. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones de 1 o 2, caracterizado porque m es 0.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque n es 0.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado porque el anillo A es fenilo.

6. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

ácido 4-((N-etil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isobutilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2-ciclobutiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((trans-2-fenilciclopropil)metil)benzamido)-metil)benzoico,

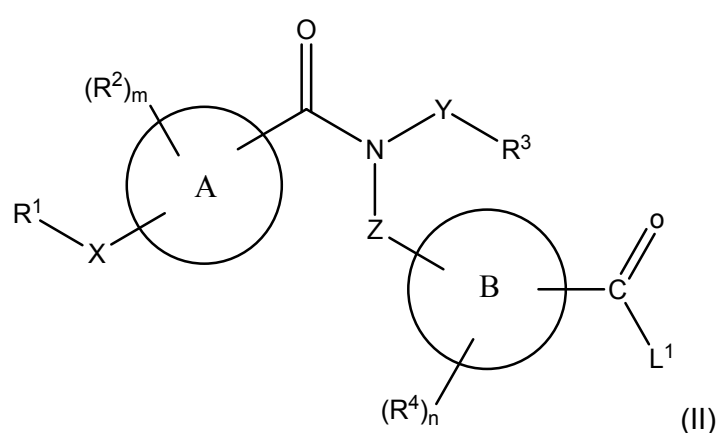
	ácido	(S)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-benzamido)metil)benzoico,
	ácido	(R)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)-metil)benzoico,
5	ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-fenilbutil)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-bencil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-fenetil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,	
10	ácido 4-((N-fenetil-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-bencil-4-(2-cianofenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-etil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-isobutil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
15	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-etoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,	
20	ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
25	ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(2-ciclopropiletil)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-bencil-4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,	
30	ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-dimetilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(3-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(4-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((4-(3-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,	
35	ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,	
	ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,	

- ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico,
- 5 ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((5-(2-metoxifenoxi)-N-propilpirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es ácido 4 - ((N- (ciclopropilmetil) - 4- (2-fluorofenoxi) benzamido) metil) benzoico.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es Ácido 4 - ((N- (ciclopropilmetil) -4- (2-fluorofenoxi) benzamido) metil) benzoico o
- 15 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es Ácido 4- ((N- (ciclopropilmetil) -4- (2-metoxifenoxi) benza mido) metil) benzoico.
- 20 10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es Ácido 4- ((N- (ciopropil metil) -4- (2-metoxifenoxi) benza mido) metil) benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es
- 25 Ácido 4 - ((N- (ciopropil metil) -2-fluoro-4- (2-fluorofenoxi) benza mido) metil) benzoico.
12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es Ácido 4 - ((N- (ciclopropilmetil) -2-fluoro-4- (2-fluorofenoxi) benzamido) metil)
- 30 benzoico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según las reivindicaciones 1 a 12.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se reivindica en la reivindicación 13, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

15. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió en la reivindicación 1, que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (II)



caracterizado porque L¹ representa un grupo alcoxi saliente y R¹, X, m, R², Y, R³, Z, n, R⁴, A y B son como se definió en la fórmula (I), en presencia de hidróxido de litio o hidróxido de sodio; el proceso se lleva a cabo usando como solvente 1,4-dioxano o una mezcla de agua y tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o a una temperatura entre 20°C a 100°C.

16. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo a la reivindicación 15, en donde después se realiza uno o más de los siguientes procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

Señor
Director de la Dirección de Nuevas Creaciones
Superintendencia de Industria y Comercio
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo
E. S. D.

Re.: Expediente No. **16025604**
Solicitud de Patente PCT entrada en Fase Nacional, para:
**“DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(CARBONILAMIDO)METIL)BENZOICO COMO
ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO”**
Solicitantes: **TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

Yo, **MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO**, mayor de edad, identificada y domiciliada como aparece al pie de mi firma, obrando en mi calidad de apoderada de la sociedad solicitante del asunto citado en la referencia, en atención a su oficio No. **12130** notificado el **16 de agosto de 2017**, y para el cual solicité prórroga oportunamente el **9 de noviembre de 2017**, atentamente me permito dar respuesta al mismo de la siguiente manera:

1. Claridad y concisión del pliego reivindicatorio

De acuerdo con lo establecido en el Artículo 34 de la Decisión 486 y en vista de las observaciones realizadas por el examinador, se presenta en esta oportunidad un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 16 reivindicaciones. Se solicita al examinador tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Indica el examinador que la reivindicación 1 no es clara porque en la definición del sustituyente R3 se menciona “o un sistema anular hidrocarbonilo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, en donde el sistema anular alquilo o hidroxicarbonilo” por lo que existe una contradicción que impide comprender si el sistema anular es hidrocarbonilo o hidroxicarbonilo.
 - o En relación a esta objeción se desea aclarar que debido a error involuntario se indicó “o un sistema anular hidrocarbonado de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, en donde el sistema anular alquilo o hidroxicarbonilo”. Por lo tanto, corregiremos la definición, modificando el “o hidroxicarbonilo” por “hidrocarbonilo”.
- Indica el examinador que se debe definir adecuadamente el sustituyente R3, teniendo en cuenta que la descripción enseña que los compuestos en los que el grupo Y-R3 es fluorofenilpropil (compuestos 17 y 33) presentan una potencia superior.

- o A este respecto se aclara que compuestos 17 y 33, el resto Y-R3 es fluorofenilo propilo. Este grupo está dentro del alcance de la reivindicación 1, teniendo en cuenta la modificación y aclaración del error tipográfico mencionado anteriormente).
- Objeta el examinador que la reivindicación 1 no está soportada en la descripción, toda vez que en ella no se demuestra la obtención de compuestos en los que el anillo B sea ciclohexilo, piridinilo o pirimidilo, o aquellos en los que el grupo Z sea diferente de CH₂, es decir aquellos en donde R11 y R12 sean CH₃.
 - o Se ha modificado la definición del sustituyente Z en la reivindicación 1 para definir "Z representa CR₁₁R₁₂ en el que R11 y R12 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno". La base para esta modificación se puede encontrar en el reclamo original 9 (reivindicación actual 5).
 - o Adicionalmente, se ha limitado la definición del anillo B a fenilo.
 - o Igualmente, se ha limitado la definición de Y a CH₂.
 - o En vista de estas modificaciones, no se incluyen la antiguas reivindicaciones 4 y 5, y la antigua 7 no hace referencia a dicho anillo B.
- Indica el examinador que la reivindicación 9 no es clara porque la expresión "y, si se desea, después (...)" no limita adecuadamente la materia reclamada. Adicionalmente, objeta el examinador que los términos "convertir", "eliminar" y "formar" se refieren de forma general al objetivo de las etapas mencionadas, mas no definen las condiciones que permiten alcanzar dicho objetivo,
 - o A fin de superar dicha objeción, se ha incluido una reivindicación dependiente de proceso, en donde se reivindica la materia indicada después de la expresión "si se desea".
 - o En relación a los verbos "convertir", "eliminar" y "formar" el solicitante disiente de la opinión del examinador, toda vez que la modificación de dicha reivindicación para definir aún más estos términos restringiría indebidamente el alcance de la protección del solicitante. Además, una persona versada en la materia apreciaría fácilmente lo que significa cada uno de estos términos y cómo realizar los pasos de "conversión", "eliminación" y "formación" a la vista de la información proporcionada en la solicitud.

En vista de las modificaciones introducidas en el nuevo pliego reivindicatorio y los argumentos presentados, es posible afirmar que la presente solicitud cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 30 de la Decisión 486.

2. Modificaciones adicionales al pliego reivindicatorio

Se solicita atentamente tener en cuenta que se han adicionado seis reivindicaciones adicionales dirigidas a los compuestos de los Ejemplos 5, 31 y 54, así como otra más que se refiere a la composición farmacéutica de dichos compuestos.

3. Modificación voluntaria al pliego reivindicatorio

Debido a un error tipográfica de la traducción de la descripción al idioma español, se ha modificado en la página 18 la referencia a "1,2,**5** toadiazolil" por "1,2,**3** toadiazolil". Debido a que esta modificación no fue requerida por el examinador, se ha realizado el pago por dicho concepto. Se anexa el recibo de pago correspondiente.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El examinador ha determinado el arte previo con base en la fecha de la presentación de la solicitud de la cual se invoca prioridad, siendo esta 20 de agosto de 2013.

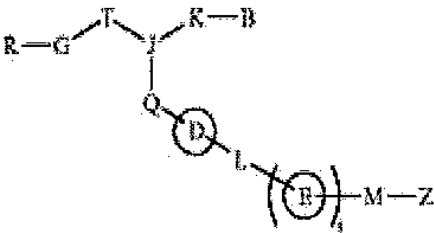
Se han citado los documentos **D1: US20080293764** y **D2: WO2011053948**.

5. Nivel Inventivo

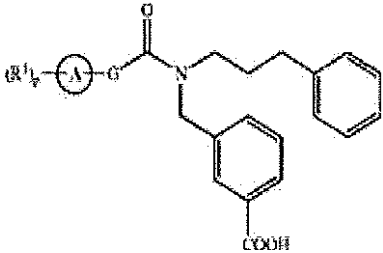
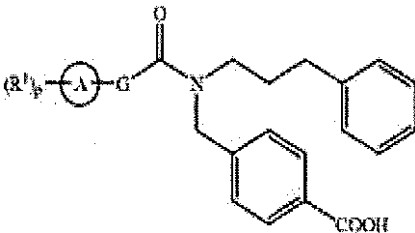
El examinador ha objetado el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 8 y 10 con base en los documentos citados como arte previo.

A este respecto se destacan los siguientes aspectos:

El documento D1 divulga un compuesto de formula (I)

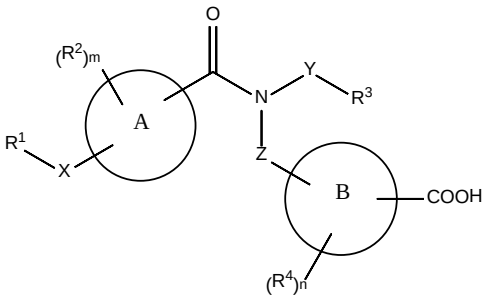


La estructura más similar a los divulgados de la presente solicitud son los compuestos de formula (I-A-11) y (I-A-12)



En los párrafos [0168] a [0170] de D1, se afirma que R^1 es particularmente preferiblemente metilo, átomo de flúor, átomo de cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi e hidroxilo; el anillo A es más preferiblemente benceno, pirrol, imidazol o piridina; y G es particularmente preferiblemente un enlace, metileno o etileno.

Por su parte la reivindicación 1 de la presente solicitud se refiere al compuesto de formula (I)



En donde R¹ representa un **grupo fenilo** sustituido por uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de entre halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆, en donde el grupo alquilo no se encuentra sustituido o esta sustituido por uno a cuatro átomos halógenos;

X representa un átomo de oxígeno o -CH₂O-;

El anillo A representa un grupo fenilo, ciclohexilo, piridinil o pirimidil, y el anillo B representa piridinil.

De acuerdo a lo anterior, Por lo tanto, los compuestos de la presente invención difieren de los descritos en D1 en términos del patrón de sustitución específico del Anillo A. En particular, en la definición del resto R'-X-.

En los compuestos de la presente invención, R1 es un grupo fenilo sustituido o no sustituido, mientras que en los compuestos descritos en **D1**, R1 es particularmente preferiblemente metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi o hidroxilo.

En vista de lo anterior, **D1** se aleja de un sustituyente voluminoso "R1-X" como en la presente solicitud. En vista de ello, no existe motivación alguna para que una persona versada en la materia estuviera motivada para modificar el sustituyente R1 revelado en D1 para llegar a la presente invención.

Adicionalmente, se solicita tener en cuenta las pruebas en relación a la eficacia biológica de los compuestos de la presente invención que se indica en la parte 3 de los ejemplos así como la actividad como antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico de los compuestos reivindicados (ver páginas 103 a 106).

Por otra parte, es de resaltar que el documento **D1** (US2008293764) enseña compuestos antagonistas del receptor EDG-2 (también conocido como LPAR1). Contrario a este, los compuestos de acuerdo con la presente invención son, ante todo, **antagonistas del receptor LPARS** (también conocido como GPR92), algunos de los cuales pueden demostrar actividad en LPAR1 y, por lo tanto, **funcionan como antagonistas de LPARS / LPAR1 duales**.

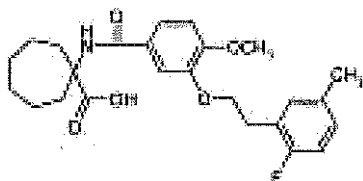
Es decir, los compuestos de la presente solicitud tienen una función diferente a los compuestos del documento D1, y por ende resuelven problemas técnicos distintos.

Por su parte, los compuestos descritos en **D2** son antagonistas del receptor EDG-2 (LPAI). Si bien las afirmaciones de **D2** son muy amplias, los ejemplos específicos se centran en dos tipos de compuestos:

Fórmula general de compuestos en D2



Ejemplo típico tipo 1

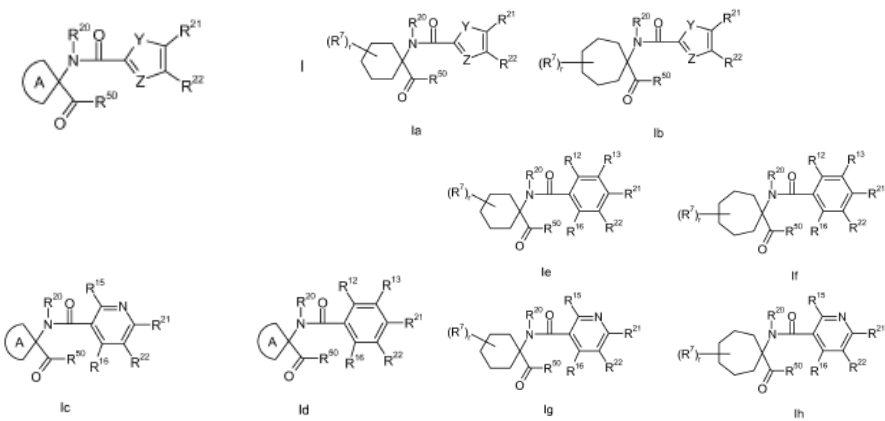


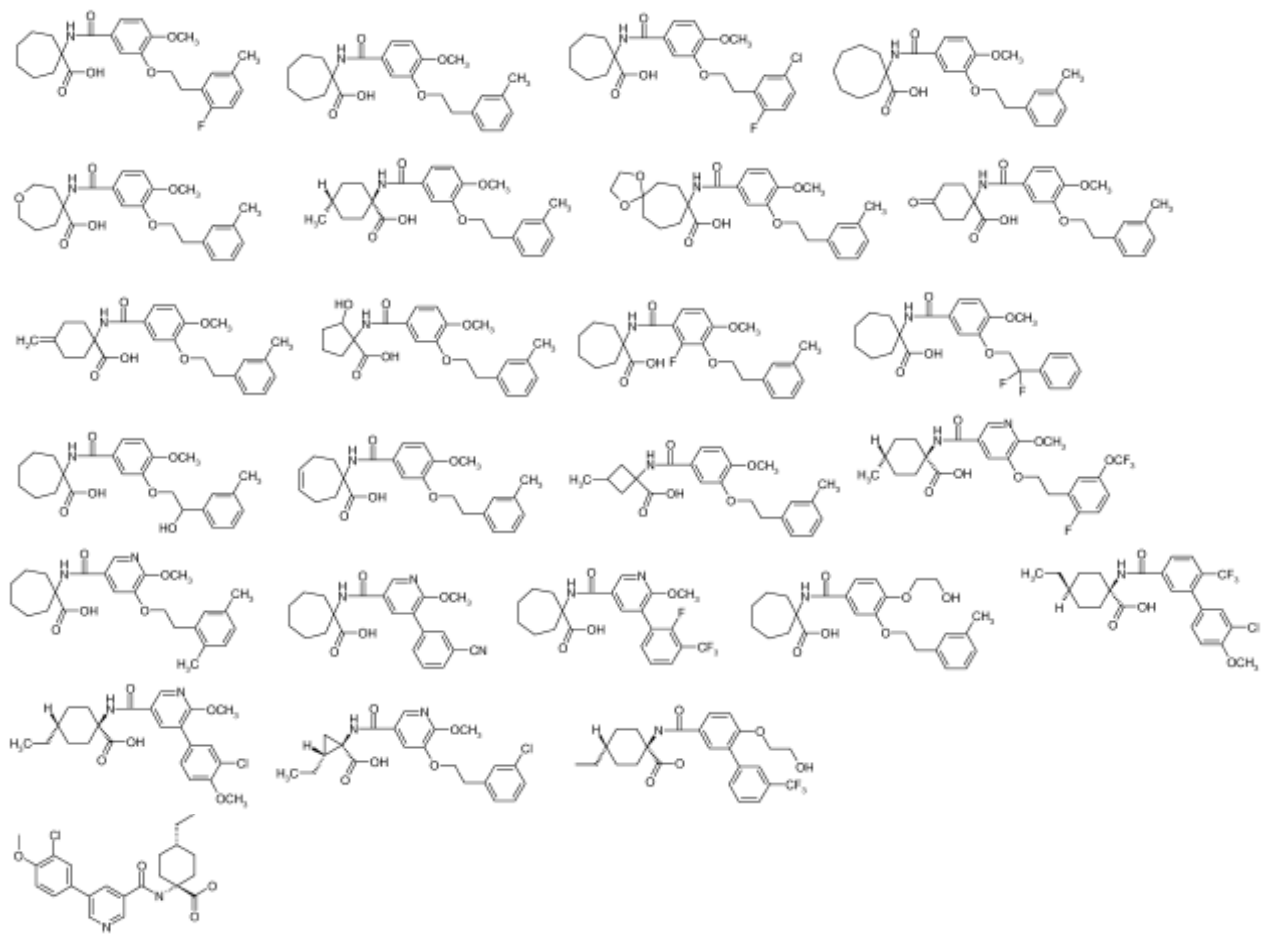
Ejemplo típico tipo 2



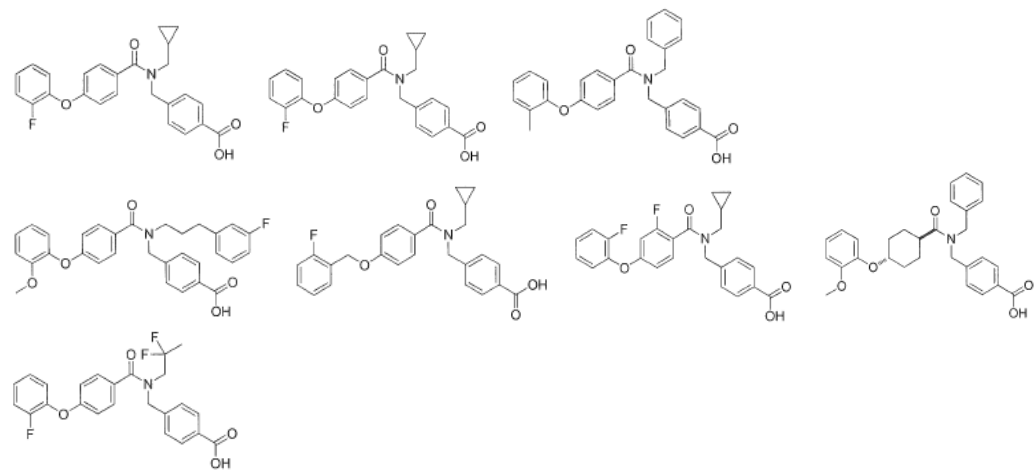
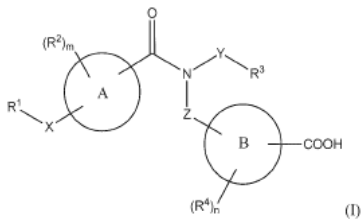
- Las características típicas (obligatorias) del ejemplo típico tipo 1 son las siguientes:
 - o El anillo A es un anillo monocíclico, bicíclico o espirocíclico saturado (o 1 doble enlace) de 3 - 12 miembros;
 - o El grupo amida y el grupo -C (O) RSO están unidos en la misma posición en el Anillo A;
 - o R20 en todos los ejemplos es hidrógeno; y
 - o Cadena de 3 miembros entre los otros dos anillos.
- Las características típicas (obligatorias) del ejemplo típico tipo 2 son las siguientes:
 - o Las características son similares a las características del ejemplo típico tipo 1, pero la única diferencia es que existe un vínculo directo entre los otros dos anillos.

Para mejor referencia, a continuación se muestran una gran variedad de estructuras (compuestos ejemplificados) de D2.

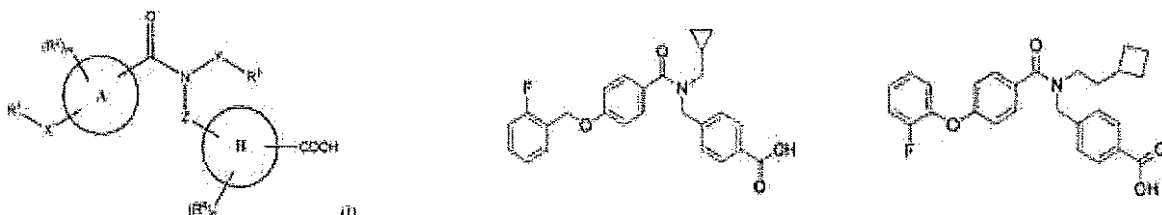




De igual manera, a continuación se enumera la variedad de estructuras de compuestos ejemplificadas en la presente solicitud.



Las diferencias entre los compuestos de la presente invención y los enumerados en D2 son los siguientes:



- El anillo B está conectado al átomo de nitrógeno de la amida a través de un puente -CH₂-;
- el anillo B en todos los ejemplos es fenilo;
- El grupo carboxilato en el anillo B está siempre en posición para -CH₂-NRC (O) ;
- El átomo de nitrógeno de amida siempre se sustituye por -CH₂-R₃ ';
- Los dos anillos restantes (Anillo A y R1) están unidos entre sí mediante -O- o -CH₂- (es decir, cadena de 1 o 2 miembros); y
- los compuestos son primeramente y principalmente antagonistas del receptor LPAS (también conocido como GPR92) y algunos de los cuales también demuestran actividad en el receptor LPA1. Es decir, la mayoría de los compuestos son antagonistas del receptor LPAS / LPA1 duales.**

Por consiguiente, incluso si una persona experta en la técnica combina los documentos D1 y D2, no podría llegar a los compuestos de la presente invención.

En vista de lo anterior, el tema del conjunto de reivindicaciones enmendado propuesto es novedoso e inventivo con respecto a la técnica anterior citada, cumpliendo con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 486.

6. Conclusión

Teniendo en cuenta las modificaciones introducidas en esta oportunidad y los argumentos que se presentan, es posible establecer que las reivindicaciones del nuevo pliego reivindicatorio, así como el de la solicitud divisional cumplen con los requerimientos de la Decisión 486.

7. Pago por concepto de un nuevo examen de la presente solicitud

De conformidad con la Resolución 3719 de 2016, el solicitante tiene derecho a que se realicen un máximo de 3 exámenes de patentabilidad (si así lo considera necesario la oficina nacional), siempre y cuando se soliciten y paguen en un periodo no superior a 18 meses, para patentes de invención.

Para el presente caso, la publicación se realizó en 29 de abril de 2016, razón por la cual como se modifica el pliego reivindicatorio y la descripción, se ha realizado el pago correspondiente por concepto de un nuevo examen de patentabilidad.

8. Anexos

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por diez y seis (16) reivindicaciones.
- Recibo de pago por concepto de un nuevo examen de patentabilidad
- Modificación voluntaria de la descripción con su respectivo recibo de pago.

Señor Director,



Margarita Castellanos Abondano

C.C. No. **39.779.654** de Bogotá

T.P.A. No. **70.819** del C.S.J.

Calle 94A No. 7A-09 - Bogotá, D.C.

Teléfono: 7560770

Bogotá, D.C.
MCA/It
P4312
RESPUESTA EXAMEN DE FONDO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT: 800.176.089-2

COMPROBANTE DE RECAUDO SISTEMA SIPI

Radicado: 16025604
Recibo: 17-94288
Fecha: 22/11/2017

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
CC: 39.779.654
Pago PSE No: 131396
CUS: 296221587

Patente PCT
DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(CARBONILAMIDO)METIL)BENZOICO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE
ACIDO LISOFOSFATÍDICO

Detalle del pago

Id.	Rentístico	Concepto y Servicio	Cant.	Val. Unit.	Subtotal
1	50005-01-03	N.CREACION CORRECCION SOLICITUD EN TRAMITE / MODIFICACION (LINEA)	1	\$ 147,000	\$ 147,000
TOTAL					\$ 147,000

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

Web: www.sic.gov.co e-mail: contactenos@sic.gov.co Conmutador: (571)5870000 Contact Center: (571)5920400

**DERIVADOS DE AMIDA COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ÁCIDO
LISOFOSFATÍDICO**

La presente invención se refiere a derivados de amida, a los procesos para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapias, particularmente como antagonistas del receptor de ácido lisofosfatídico.

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un mediador de lípidos bioactivo que interactúa con los receptores de LPA transmembrana acoplados a proteínas G para afectar funciones celulares fundamentales incluso la proliferación, la diferenciación, la supervivencia, la migración, la adhesión, la invasión y la morfogénesis. Los efectos de LPA a concentraciones fisiológicas son mediados por seis receptores de LPA específicos de alta afinidad (LPA1-6) y potencialmente al menos tres receptores de LPA putativos adicionales. Todos los receptores de LPA conocidos son receptores acoplados a proteínas G similares a rodopsina tipo 1 (GPCR) que difieren en la distribución tisular y en las vías de señalización descendientes.

LPAR1 fue el primer receptor de LPA de alta afinidad identificado. Junto con LPAR2 y 3, LPAR 1 es uno de los receptores de LPA del gen de diferenciación endotelial (EDG). El gen LPAR1 está ampliamente expresado en ratones adultos, con presencia demostrada en el cerebro, el útero, los testículos, los pulmones, el intestino delgado, el corazón, el estómago, los riñones, el bazo, el timo, la placenta y los músculos esqueléticos. La expresión también es generalizada en los seres humanos. LPAR 1 se acopla y activa las proteínas G *Gai/o*, *Gαq/11* y *Gα12/13* para inducir una gama de respuestas celulares. Estudios con ratones que carecen de alelos del receptor LPA1 funcionales han vinculado a LPAR1 con el desarrollo de fibrosis pulmonar y de dolor neuropático. La inyección intratecal de LPA provoca alodinia, hiperalgesia y desmielinización de la raíz dorsal de forma dependiente de LPAR1.

LPAR2 tiene una homología de aminoácidos de aproximadamente el 60 % con LPAR1 y en los ratones se expresa en los riñones, el útero, los testículos y los pulmones, con niveles de expresión menores en el estómago, el bazo, el timo, el cerebro y el corazón. En los tejidos humanos se detecta una alta expresión en los testículos y en los leucocitos y una expresión moderada en la próstata, el bazo, el timo y el páncreas.

LPAR2 se acopla con proteínas G *Gai/o*, *Gαq/11* y *Gα12/13* con señalización asociada con procesos como la supervivencia celular y la migración celular, lo que convierte a LPAR2 en un factor potencial para la metástasis del cáncer. En las células cancerosas, se ha informado la expresión aberrante de LPAR2, lo que sugiere una función en la promoción de tumores.

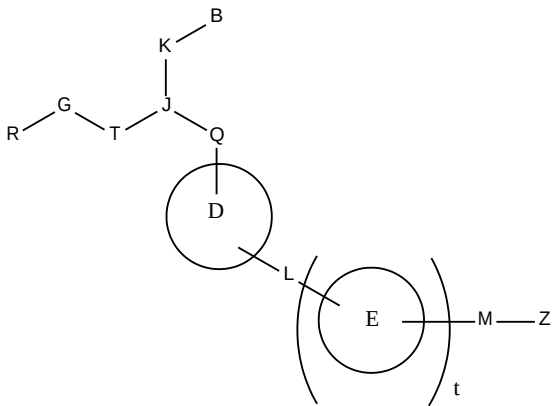
Se ha observado la expresión de LPAR3 en el corazón, los testículos, la próstata, el páncreas, los pulmones, los ovarios y el cerebro humanos y de forma más abundante en los testículos, los riñones, los pulmones, el intestino delgado, el corazón, el estómago, el bazo, el cerebro y el timo de los ratones. LPAR3 se puede acoplar con $G\alpha i/o$, $G\alpha q/11$ y también es un factor potencial para la metástasis del cáncer.

Los receptores de LPA 4, 5 y 6 constituyen la familia no EDG de receptores de LPA. LPAR4 (P2Y9/GPR23) está relacionado más estrechamente con los purinorreceptores P2Y. LPAR4 parece estar ampliamente expresado en los seres humanos con particular abundancia en los ovarios y está presente en el corazón, la piel, el timo y los ovarios de los ratones. Al igual que con otros receptores de LPA, este GPCR puede señalar a través de diversas vías, a saber $G\alpha s$, $G\alpha i$, $G\alpha q/11$ y $G\alpha 12/13$.

El anterior GPCR huérfano, GPR92 se identificó en el quinto receptor de LPA y se renombró LPAR5. El LPAR5 humano está ubicado en el cromosoma 12p13.31 y codifica una proteína de aproximadamente 41 kDa. LPAR5 está ampliamente expresado en los tejidos murinos como el intestino delgado, la piel, el bazo, el estómago, el timo, los pulmones, el corazón, el hígado, el urotelio vesical, el ganglio de la raíz dorsal y la médula espinal. LPA induce la retracción de las neuritas y la formación de fibras de estrés en las células que expresan LPAR5 mediante el acoplamiento con $G\alpha 12/13$ y también puede activar $G\alpha s$ y $G\alpha q/11$. Se ha demostrado que LPAR5 puede ser activado por ligandos diferentes de LPA, a saber subproductos endógenos de la síntesis del colesterol como pirofosfato de farnesilo (FPP) y N-araquidonilglicina (NAG). La activación de GPR92/LPAR5 por FPP aumenta la producción de fosfato de inositol, los niveles de cAMP y los niveles de Ca^{2+} de forma dependiente de la concentración. Existen pruebas de que LPAR5 cumple una función en el dolor ya que se expresa altamente y se colocaliza ampliamente con TRPV1 en el ganglio de la raíz dorsal de los ratones y de los seres humanos, así como del hecho de que FPP induce la afluencia de calcio en las neuronas DRG de un modo específico de LPAR5. La eliminación dirigida de LPAR5 en ratones produce un fenotipo analgésico, los ratones homocigotos LPAR5 son menos sensibles al tacto y a los estímulos de dolor en varias pruebas y también son resistentes al desarrollo de dolor neuropático. Adicionalmente, los ratones con LPAR5 inactivado presentan un fenotipo urológico coherente con los cambios en la señalización sensorial. El LPA provoca la agregación de plaquetas humanas a concentraciones que están presentes en las lesiones ateromatosas; se ha demostrado que LPAR5 cumple una función intrínseca en este proceso.

Más recientemente, se designó a P2Y5 como el sexto receptor de LPA. Este miembro de la familia de receptores purinérgicos está relacionado más estrechamente con LPAR4 y 5 que con LPA1-3. Se ha identificado a este receptor como un mediador fundamental en el crecimiento del pelo humano.

EP-A-1,553,075 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.) describe antagonistas del receptor de LPA de la fórmula general



en donde R representa un grupo de hidrocarburos alifáticos que puede ser sustituido o un grupo cíclico que puede tener sustituyentes;

G representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal;

T representa $-CH_2-$ o un espaciador que tiene un átomo en su cadena principal, la cual cadena principal contiene un grupo aceptable de enlaces de hidrógeno que pueden tener sustituyentes;

J representa un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono;

B representa un grupo de hidrocarburos alifáticos que puede ser sustituido o un grupo cíclico que puede tener sustituyentes;

K representa (1) un enlace o (2) un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, que puede formar un anillo junto con un sustituyente del grupo cíclico en R, el anillo D o un sustituyente en el anillo D;

Q representa (1) un enlace o (2) un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal, que puede formar un anillo junto con el grupo cíclico en R, un sustituyente del grupo cíclico en R o K;

el anillo D representa un grupo cíclico que puede tener sustituyentes adicionales;

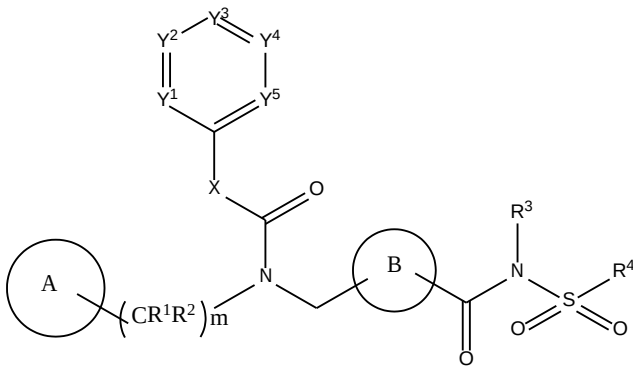
L representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 3 átomos en su cadena principal;

el anillo E representa un grupo cíclico que puede tener sustituyentes adicionales;
M representa un enlace o un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en su cadena principal;

Z representa un grupo ácido; y

t representa 0 o 1 o una sal de estos.

EP-A-2,481,725 (Astellas Pharma Inc.) describe antagonistas del receptor de LPA de la fórmula general



en donde A es un arilo, que puede ser sustituido o un grupo de anillos hetero que puede ser sustituido,

B es un grupo de anillos hetero aromático de 5 miembros que puede ser sustituido,

X es un enlace simple o $-(CR^{X1}R^{X2})_n-$,

n es 1, 2, 3 o 4,

R^{X1} y R^{X2} son iguales o diferentes entre sí y son H, halógeno, OH, -O-(alquilo inferior que puede ser sustituido) o alquilo inferior que puede ser sustituido o

R^{X1} y R^{X2} se combinan para formar oxo (=O) o

R^{X1} y R^{X2} se combinan para formar alquileno C_{2-5} que puede ser sustituido, en donde cuando n es 2, 3 o 4, R^{X1} se puede combinar con el R^{X1} adyacente para formar un nuevo enlace,

Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 y Y^5 son iguales o diferentes entre sí y son CR^Y o N,

Los R^Y son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, halógeno, -O-(alquilo inferior que puede ser sustituido), -S-(alquilo inferior que puede ser sustituido), alquilo inferior que puede ser sustituido, alqueno inferior que puede ser sustituido o cicloalquilo que puede ser sustituido,

m es 1, 2 o 3,

R³ es H o alquilo inferior que puede ser sustituido,
 R⁴ es alquilo inferior que puede ser sustituido, alqueno inferior que puede ser sustituido, cicloalquilo que puede ser sustituido, arilo que puede ser sustituido, un grupo de anillos hetero que puede ser sustituido o NR¹⁰¹R¹⁰² o

5 R³ y R⁴ se pueden combinar para formar alqueno C₂₋₅ que puede ser sustituido y
 R¹⁰¹ y R¹⁰² son iguales o diferentes entre sí y son H, OH, -O-(alquilo inferior que puede ser sustituido), -C(=O)-(alquilo inferior que puede ser sustituido), -C(=O)-O-(alquilo inferior que puede ser sustituido), -NH-C(=O)-(alquilo inferior que puede ser sustituido), alquilo inferior que puede ser sustituido, alqueno inferior que puede ser sustituido,

10 cicloalquilo que puede ser sustituido, arilo que puede ser sustituido o un grupo de anillos hetero que puede ser sustituido o R¹⁰¹ y R¹⁰² se pueden combinar con los átomos de nitrógeno a los cuales están unidos para formar un grupo de anillos hetero saturado monocíclico que contiene nitrógeno,

en donde cuando R⁴ es NR¹⁰¹R¹⁰², al menos uno de R³, R¹⁰¹ y R¹⁰² es H.

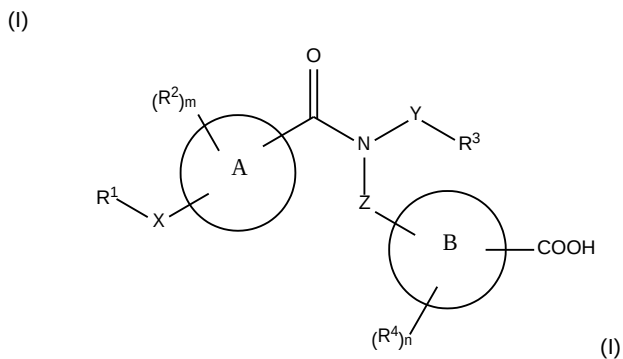
15 Además, EP-A-1,229,034 describe determinados derivados de amida como inhibidores de PDE4 para tratar enfermedades respiratorias y US 2004/0176446 describe determinados derivados de amida para utilizar en el tratamiento de trastornos cardiovasculares.

Actualmente, existen muy pocos antagonistas selectivos de LPAR5 potentes.

20 "LPA5-antagonist 4" fue publicado por Sanofi-Aventis (Kozian y col., 2012, Bioorg Med Chem Lett., 22(16):5239-43) y se informa que tiene baja potencia contra LPAR5 (0.8 μM).

Sería conveniente desarrollar compuestos que sean potentes contra LPAR5 y/o LPAR1 para utilizar en el tratamiento de trastornos y enfermedades del dolor, como la aterosclerosis en donde se cree que estos receptores cumplen una función.

25 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula



donde

R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NR⁵R⁶, cicloalquilamino C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, sulfonamido (-SO₂NH₂), alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, -C(O)NR⁷R⁸, alquilo C₁-C₆, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido a su vez por al menos un halógeno, hidroxilo, carboxilo o grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ y un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el propio anillo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

X representa un átomo de oxígeno o un grupo -CH₂-, -OCH₂-, -CH₂O-, -CH₂CH₂-, -CH₂NR¹⁷-, -NR¹⁷CH₂-, -CHF- o -CF₂;

m es 0, 1 o 2;

cada R² representa independientemente un átomo de halógeno o un hidroxilo, alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo NR¹⁵R¹⁶;

Y representa CR⁹R¹⁰ en donde R⁹ y R¹⁰ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;

R³ representa alquilo C₁-C₈, alquenilo C₂-C₈ o un sistema anular de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, ariloxi C₅-C₆, ariloC₅-C₆alquiloC₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆, alcoxycarbonilamino C₁-C₆, alcoxycarboniloxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NR¹³R¹⁴, cicloalquilamino C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, sulfonamido (-SO₂NH₂), alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y un sistema anular de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de halógeno, hidroxilo, oxo (=O), carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxycarbonilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

Z representa $CR^{11}R^{12}$ en donde R^{11} y R^{12} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, pero ambos no pueden representar un grupo metilo simultáneamente;

n es 0, 1 o 2;

cada R^4 representa independientemente un átomo de halógeno o un hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo $NR^{18}R^{19}$;

R^5 y R^6 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o R^5 y R^6 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R^7 y R^8 representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o R^7 y R^8 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R^{13} y R^{14} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o R^{13} y R^{14} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R^{15} y R^{16} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o R^{15} y R^{16} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R^{17} representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 ;

R^{18} y R^{19} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_6 o R^{18} y R^{19} junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros; y

los anillos A y B representan cada uno independientemente un sistema anular de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se ha descubierto que los compuestos de la invención poseen propiedades antagonistas de LPAR5/LPAR1 dobles.

Se espera que dichas propiedades antagonistas dobles sean particularmente beneficiosas en el tratamiento de afecciones como la fibrosis.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, a menos que se especifique lo contrario, un grupo sustituyente "alquilo" o "alquenilo" o un resto "alquilo" o "alquenilo" en un grupo sustituyente puede ser lineal o ramificado. Ejemplos de grupos/restos alquilo C_1-C_8 incluyen metilo, etilo, propilo, 2-metil-1-propilo, 2-metil-2-propilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-1-butilo, 2-metil-3-butilo, 2,2-dimetil-1-propilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-

metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, n-heptilo y n-octilo. Ejemplos de grupos/restos alqueno C_2-C_8 incluyen etenilo, propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 1-pentenilo, 1-hexenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo y 1-hexadienilo.

Un resto/grupo sustituyente “haloalquilo C_1-C_6 ” o “haloalcoxi C_1-C_6 ” comprenderá al menos un átomo de halógeno, p. ej. un, dos, tres, cuatro o cinco átomos de halógeno, ejemplos de los cuales incluyen trifluorometilo, trifluorometoxi o pentafluoroetilo.

Un resto/grupo sustituyente “hidroxialquilo C_1-C_6 ” comprenderá al menos un grupo hidroxilo, p. ej. un, dos, tres o cuatro grupos hidroxilo, ejemplos de los cuales incluyen $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(OH)CH_2OH$, $-CH(CH_3)OH$ y $-CH(CH_2OH)_2$.

Un resto/grupo sustituyente “cicloalquilo” es un anillo hidrocarbilo saturado que contiene, por ejemplo, de 3 a 8 átomos de carbono, ejemplos de los cuales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Según se emplea aquí, “arilo” significa cualquier sistema de hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos estable que contiene hasta 10 átomos de carbono, p. ej., de 5 a 10 átomos de carbono, como fenilo o naftilo.

En la definición de R^1 , el anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre puede tener propiedades alicíclicas o aromáticas. Un anillo insaturado será parcial o totalmente insaturado. Comentarios similares se aplican a los sistemas de anillos de 3 a 10 miembros saturados o insaturados definidos en R^3 . En ambos casos, se entenderá que la invención no comprende ninguna estructura de anillo inestable o ningún enlace O-O, O-S o S-S y que un sustituyente, si está presente, puede estar unido a cualquier átomo del anillo adecuado.

Cuando cualquiera de R^5 y R^6 , R^7 y R^8 , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{18} y R^{19} representa un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado, se entenderá que el heterociclo puede contener uno o más heteroátomos adicionales (p. ej., átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre) además del átomo de nitrógeno al cual están unidos R^5 y R^6 , R^7 y R^8 , R^{13} y R^{14} , R^{15} y R^{16} o R^{18} y R^{19} .

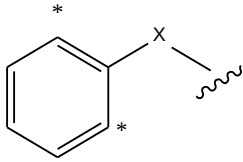
Cuando se describe cualquier resto químico o grupo en una fórmula (I) como opcionalmente sustituido, se apreciará que el resto o grupo puede estar sustituido o no sustituido por uno o más de los sustituyentes especificados. Se apreciará que se seleccionará la cantidad y la naturaleza de los sustituyentes para evitar combinaciones no deseables desde el punto de vista estérico.

R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ o C₅-C₆ sustituido por al menos un sustituyente, p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de

- (i) halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),
- 5 (ii) ciano,
- (iii) nitro,
- (iv) carboxilo,
- (v) hidroxilo,
- (vi) cicloalquilo C₃-C₆ o C₅-C₆,
- 10 (vii) alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (viii) alcoxycarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (ix) alcoxycarbonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (x) haloalcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xi) -NR⁵R⁶,
- 15 (xii) cicloalquilamino C₃-C₆ o C₅-C₆,
- (xiii) alquiltio C₁-C₆, o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xiv) alquilcarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xv) alquilcarboniloxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xvi) alquilcarbonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- 20 (xvii) sulfonamido,
- (xviii) alquilsulfonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xix) alquilsulfonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xx) -C(O)NR⁷R⁸,
- (xxi) alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar
- 25 opcionalmente sustituido a su vez por al menos un sustituyente, p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo y alcoxycarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ y
- (xxii) un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo, p. ej., un, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo,
- 30 seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (preferentemente nitrógeno u oxígeno), con el propio anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, p. ej. un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxycarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ e hidroxialquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o
- 35 C₁-C₂. Ejemplos de anillos de 5 a 6 miembros, saturados o insaturados incluyen anillos hidrocarbilo, como anillos fenilo y heterocíclicos como pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo,

tetrahidropirano, oxadiazolilo, pirrolilo, imidazolilo, piridinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, tienilo y furanilo.

El al menos un sustituyente en R¹ está preferentemente unido en una posición orto con respecto al punto de unión de R¹ a X. Por ejemplo, si R¹ es fenilo, entonces los átomos de carbono preferidos a los cuales está unido un sustituyente se muestran con los asteriscos en la estructura a continuación:



En una modalidad de la invención, R¹ representa un grupo arilo C₅-C₆ (preferentemente fenilo) sustituido por al menos un sustituyente, p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de

- (i) halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),
- (ii) ciano,
- (iii) nitro,
- (iv) carboxilo,
- (v) hidroxilo,
- (vi) alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (vii) alcoxycarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (viii) alcoxycarbonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (ix) haloalcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (x) -NR⁵R⁶,
- (xi) cicloalquilamino C₃-C₆ o C₅-C₆,
- (xii) alquiltio C₁-C₆, o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xiii) alquilcarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xiv) alquilcarboniloxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xv) alquilcarbonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xvi) alquilsulfonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xvii) alquilsulfonilamino C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
- (xviii) -C(O)NR⁷R⁸,
- (xix) alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido a su vez por al menos un sustituyente, p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, carboxilo y alcoxycarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ y

(xx) un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo, p. ej., un, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (preferentemente nitrógeno u oxígeno), con el propio anillo opcionalmente
5 sustituido por al menos un sustituyente, p. ej. un, dos, tres o cuatro sustituyentes, seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxicarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ e hidroxialquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂.

En otra modalidad de la invención, R¹ representa un grupo arilo C₅-C₆ sustituido
10 por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

- (i) halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),
- (ii) ciano,
- (iii) nitro,
- (iv) carboxilo,
- 15 (v) hidroxilo,
- (vi) alcoxi C₁-C₂,
- (vii) alcoxicarbonilo C₁-C₂,
- (viii) alcoxicarbonilamino C₁-C₂,
- (ix) haloalcoxi C₁-C₂,
- 20 (x) -NR⁵R⁶,
- (xi) cicloalquilamino C₅-C₆,
- (xii) alquiltio C₁-C₂,
- (xiii) alquilcarbonilo C₁-C₂,
- (xiv) alquilcarboniloxi C₁-C₂,
- 25 (xv) alquilcarbonilamino C₁-C₂,
- (xvi) alquilsulfonilo C₁-C₂,
- (xvii) alquilsulfonilamino C₁-C₂,
- (xviii) -C(O)NR⁷R⁸,
- (xix) alquilo C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente
30 sustituido a su vez por al menos un átomo de halógeno, preferentemente de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente átomos de flúor) y

(xx) un anillo de 5 a 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo, p. ej., un, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo, seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y
35 azufre (preferentemente nitrógeno u oxígeno), con el propio anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente, p. ej. un, dos, tres o cuatro sustituyentes,

seleccionados independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, alcóxicarbonilo C₁-C₂ e hidroxialquilo C₁-C₂.

En otra modalidad de la invención, R¹ representa un grupo fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de

- 5 (i) halógeno (p. ej., flúor o cloro),
(ii) ciano,
(iii) alcoxi C₁-C₂ (particularmente metoxi) y
(iv) alquilo C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente
10 sustituido a su vez por al menos un átomo de halógeno, preferentemente de 1 a 3 átomos de halógeno (particularmente átomos de flúor).

En otra modalidad, R¹ representa fluorofenilo (en particular 2-fluorofenilo), clorofenilo (en particular 2-clorofenilo o 3-clorofenilo), difluorofenilo (en particular 2,6-difluorofenilo), clorofluorofenilo (en particular 2-cloro-6-fluorofenilo), fluorometilfenilo (en particular 2-fluoro-6-metilfenilo), metilfenilo (en particular 2-metilfenilo), dimetilfenilo (en
15 particular 2,6-dimetilfenilo), cianofenilo (en particular 2-cianofenilo), trifluorometilfenilo (en particular 2-trifluorometilfenilo), metoxifenilo (p. ej., 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo o 4-metoxifenilo), etoxifenilo (en particular 2-etoxifenilo), 2-fluoro-6-metoxifenilo, 3-fluoro-2-metoxifenilo, 4-fluoro-2-metoxifenilo o 5-fluoro-2-metoxifenilo.

En una modalidad de la invención, X representa un átomo de oxígeno o un grupo
20 -CH₂-, -OCH₂- o -CH₂O-.

En otra modalidad, X representa un átomo de oxígeno o -CH₂O- (en donde se entenderá que el átomo de oxígeno está unido al anillo A en la fórmula (I)).

En otra modalidad, X representa un átomo de oxígeno.

En otra modalidad, X representa -CH₂O-.

25 En otra modalidad, X representa -CH₂NR¹⁷-, en particular -CH₂NH-.

Cuando m es 1 o 2, cada R² representa independientemente un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo) o un hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, difluorometoxi, trifluorometoxi o grupo NR¹⁵R¹⁶. Preferentemente, R² representa un átomo de halógeno (particularmente
30 flúor) o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (particularmente metilo).

En una modalidad de la invención, m es 1 y R² representa un átomo de halógeno (particularmente flúor).

En otra modalidad, m es 2 y cada R² representa independientemente un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (particularmente metilo).

35 En otra modalidad, m es 0 y el anillo A no tiene sustituyentes R².

En un aspecto, Y representa CH₂ o CH(CH₃), preferentemente CH₂.

R³ representa alquilo C₁-C₈ o C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alquenilo C₂-C₈ o C₂-C₆ o C₂-C₄ o un sistema anular de 3 a 10 miembros saturado o insaturado (p. ej. de 3, 4, 5 o 6 a 7, 8, 9 o 10 miembros), que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., un, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de

5 nitrógeno, oxígeno y azufre, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de

	(i)	halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),
	(ii)	ciano,
10	(iii)	hidroxilo,
	(iv)	cicloalquilo C ₃ -C ₆ o C ₅ -C ₆ ,
	(v)	alcoxi C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(vi)	ariloxi C ₅ -C ₆ ,
	(vii)	alquiloxi C ₅ -C ₆ arilC ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
15	(viii)	alcoxycarbonilo C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(ix)	alcoxycarbonilamino C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(x)	alcoxycarboniloxi C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xi)	haloalquilo C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xii)	haloalcoxi C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
20	(xiii)	-NR ¹³ R ¹⁴ ,
	(xiv)	cicloalquilamino C ₃ -C ₆ o C ₅ -C ₆ ,
	(xv)	alquiltio C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xvi)	alquilcarbonilo C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xvii)	alquilcarboniloxi C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
25	(xviii)	alquilcarbonilamino C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xix)	sulfonamido,
	(xx)	alquilsulfonilo C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xxi)	alquilsulfonilamino C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ ,
	(xxii)	alquilo C ₁ -C ₆ o C ₁ -C ₄ o C ₁ -C ₂ y
30	(xxiii)	un sistema anular de 3 a 10 miembros, saturado o insaturado (p. ej.

de 3, 4, 5 o 6 a 7, 8, 9 o 10 miembros) que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., un, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio anillo opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes)

35 seleccionado independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),

hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂,
alcoxicarbonilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ e hidroxialquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂.

Ejemplos de sistemas anulares de 3 a 10 miembros, saturados o insaturados que
se pueden utilizar, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos) en los
5 cuales los dos o más anillos pueden estar fusionados, puenteados o espiro incluyen uno o
más (en cualquier combinación) de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo,
biciclo[2.2.1]heptilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo,
piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazolilo),
tetrahidrofurano, diazabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo, naftilo, benzofurano, benzotienilo,
10 benzodioxolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazolilo),
2,3-dihidrobenzofurano, tetrahidropirano, pirazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo,
tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furano, tiazolilo, isotiazolilo,
indolilo, isoindolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

Los sistemas anulares preferidos incluyen fenilo, ciclopropilo, ciclobutilo,
15 ciclopentilo, ciclohexilo y tienilo.

En un aspecto de la invención, R³ representa alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂,
alqueno C₂-C₄ o un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que
puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., un, dos, tres o cuatro
heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y
20 azufre, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un
sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente
de

	(i)	halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo),
	(ii)	ciano,
25	(iii)	hidroxilo,
	(iv)	cicloalquilo C ₃ -C ₆ o C ₅ -C ₆ ,
	(v)	alcoxi C ₁ -C ₂ ,
	(vi)	arilo C ₅ -C ₆ ,
	(vii)	alquilo C ₅ -C ₆ aril C ₁ -C ₂ ,
30	(viii)	alcoxicarbonilo C ₁ -C ₂ ,
	(ix)	alcoxicarbonilamino C ₁ -C ₂ ,
	(x)	alcoxicarbonilo C ₁ -C ₂ ,
	(xi)	haloalquilo C ₁ -C ₂ ,
	(xii)	haloalcoxi C ₁ -C ₂ ,
35	(xiii)	-NR ¹³ R ¹⁴ ,
	(xiv)	cicloalquilamino C ₃ -C ₆ o C ₅ -C ₆ ,

- (xv) alquiltio C₁-C₂,
 - (xvi) alquilcarbonilo C₁-C₂,
 - (xvii) alquilcarboniloxi C₁-C₂,
 - (xviii) alquilcarbonilamino C₁-C₂,
 - 5 (xix) sulfonamido,
 - (xx) alquilsulfonilo C₁-C₂,
 - (xxi) alquilsulfonilamino C₁-C₂,
 - (xxii) alquilo C₁-C₂ y
 - (xxiii) un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado,
- 10 que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej. un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo
- 15 C₁-C₂, alcoxi C₁-C₂, alcoxicarbonilo C₁-C₂ e hidroxialquilo C₁-C₂.
- En otro aspecto de la invención, R³ representa alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂, alquenilo C₂-C₄ o un sistema anular hidrocarbilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo), con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un,
- 20 dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de
- (i) halógeno (p. ej., flúor o cloro),
 - (ii) hidroxilo,
 - (iii) cicloalquilo C₃-C₆,
 - (iv) alcoxi C₁-C₂,
 - 25 (v) ariloxi C₅-C₆,
 - (vi) alquiloxi C₅-C₆arilC₁-C₂,
 - (vii) haloalquilo C₁-C₂,
 - (viii) alquilo C₁-C₂ y
 - (ix) un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado,
- 30 que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., uno o dos heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y tienilo), con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de halógeno (p. ej., flúor o
- 35 cloro), alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

En otro aspecto, R³ representa alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂ o un sistema anular hidrocarbilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o fenilo), con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de

(i) flúor
(ii) cloro,
(iii) hidroxilo,
(iv) cicloalquilo C₃-C₆,
(v) alcoxi C₁-C₂,
(vi) fenoxi,
(vii) benciloxi,
(viii) trifluorometilo,
(ix) alquilo C₁-C₂ y
(x) un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., uno o dos heteroátomos del anillo) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y tienilo), con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de halógeno (p. ej., flúor o cloro), alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.

En otro aspecto, R³ representa alquilo C₁-C₄ o C₁-C₃ o C₁-C₂, ciclopropilo, ciclobutilo o fenilo, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente (p. ej., un, dos, tres o cuatro sustituyentes) seleccionado independientemente de

(i) flúor,
(ii) hidroxilo,
(iii) metoxi,
(iv) ciclopropilo,
(v) ciclobutilo y
(vi) fenilo opcionalmente sustituido por al menos un átomo de halógeno (p. ej., flúor o cloro).

En una modalidad particular de la invención, R³ representa cualquiera de los siguientes restos o se selecciona de un grupo que contiene dos o más de dichos restos:

(i) metilo,
(ii) difluorometilo,

- (iii) trifluorometilo,
- (iv) etilo,
- (v) difluoroetilo (p. ej., 1,1-difluoroetilo),
- (vi) trifluoroetilo (p. ej., 2,2,2,-trifluoroetilo),
- 5 (vii) -CH₂CH₂CH₃,
- (viii) -CH(CH₃)₂,
- (ix) -CH₂CH(CH₃)₂,
- (x) ciclopropilo,
- (xi) ciclopropilmetilo,
- 10 (xii) ciclobutilo,
- (xiii) ciclobutilmetilo,
- (xiv) 3-metoxiciclobutilo,
- (xv) fenilo,
- (xvi) 2-fluorofenilo,
- 15 (xvii) 3-metoxifenilo,
- (xviii) 4-metoxifenilo,
- (xix) bencilo,
- (xx) feniletilo,
- (xxi) (2-fluorofenil)etilo,
- 20 (xxii) (3-fluorofenil)etilo,
- (xxiii) fenilpropilo,
- (xxiv) fenilciclopropilo,
- (xxv) -CH(OH)CH₂-fenilo.

Z representa CH₂ o CH(CH₃), preferentemente CH₂.

25 Cuando n es 1 o 2, cada R⁴ representa independientemente un átomo de halógeno (p. ej., flúor, cloro, bromo o yodo) o un hidroxilo, alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂, difluorometoxi, trifluorometoxi o grupo NR¹⁸R¹⁹.

30 En una modalidad, n es 1 y R⁴ representa un átomo de halógeno (particularmente flúor) o un alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (particularmente metilo) o un grupo alcoxi C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (particularmente metoxi).

En otra modalidad, n es 0 y el anillo B no tiene sustituyentes R⁴.

35 R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo).

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo).

5 R¹³ y R¹⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ o R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo).

R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un 10 grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo).

R¹⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ (particularmente metilo o etilo), especialmente un átomo de hidrógeno.

15 R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o C₁-C₄ o C₁-C₂ o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo de 4 a 7 miembros saturado (p. ej., pirrolidinilo, morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo).

Los anillos A y B representan cada uno independientemente un sistema anular de 20 5, 6, 7, 8, 9 o 10 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo (p. ej., uno, dos, tres o cuatro heteroátomos) seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

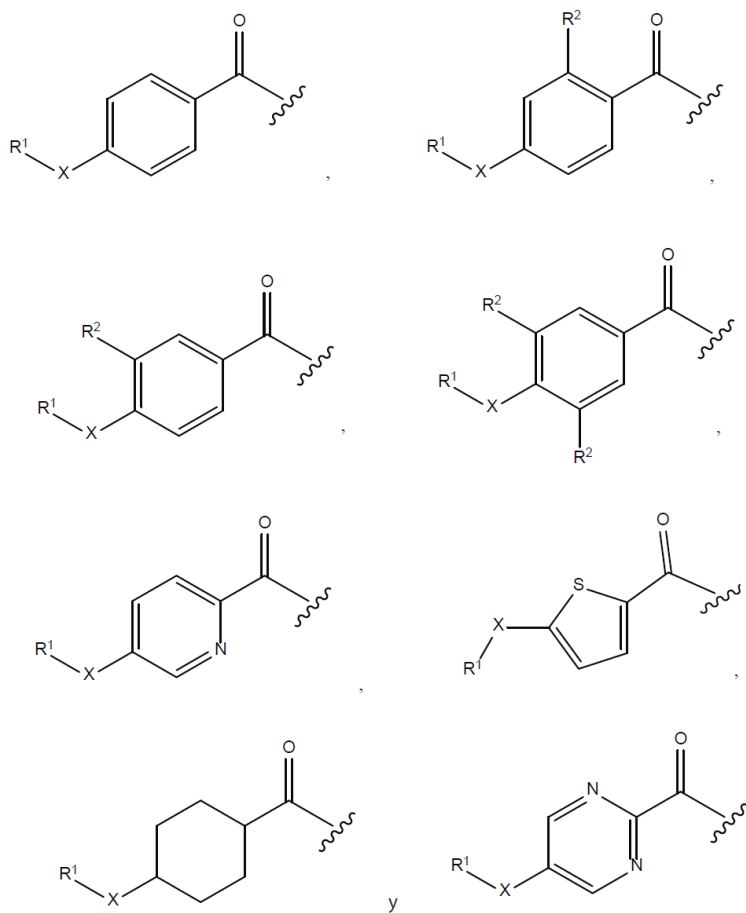
Ejemplos de sistemas anulares de 5 a 10 miembros, saturados o insaturados que se pueden utilizar, que pueden ser monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos) en los 25 cuales los dos o más anillos están fusionados incluyen uno o más (en cualquier combinación) de ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazolilo), tetrahidrofurano, naftilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2, 35-tiadiazolilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo,

30 tetrahidropiranilo, pirazolilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo. Los sistemas anulares preferidos incluyen sistemas anulares de 5 o 6 miembros, como fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo y ciclohexilo.

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

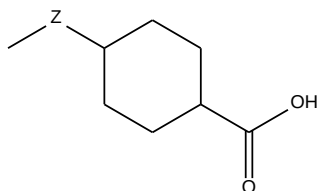
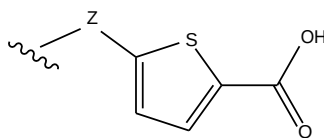
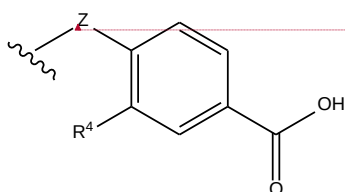
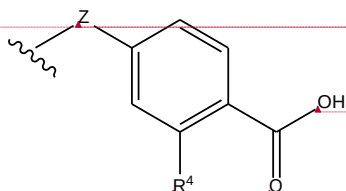
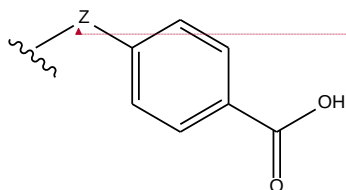
En una modalidad de la invención, se selecciona el anillo A de fenilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo y ciclohexilo. A continuación se presentan ejemplos del anillo A mostrando los puntos de unión de R^1 -X-, R^2 y C(O) al anillo:



En otra modalidad de la invención, se selecciona el anillo B de fenilo, tienilo y ciclohexilo. A continuación se presentan ejemplos del anillo B mostrando los puntos de unión de Z, R^4 y C(O)OH al anillo:

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)



Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

En otra modalidad, los anillos A y B son ambos fenilo.

En una modalidad preferida de la invención:

5 R¹ representa un grupo fenilo sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido a su vez por al menos un átomo de halógeno;

X representa un átomo de oxígeno o -CH₂O-;

10 m es 0 o 1;

si está presente, R² representa un átomo de halógeno;

Y representa CH₂;

15 R³ representa alquilo C₁-C₄ o un sistema anular hidrocarbilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de flúor, hidroxilo, alcoxi C₁-C₂ y un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado independientemente de átomos de halógeno;

Z representa CH₂;

n es 0 o 1;

si está presente, R⁴ representa un átomo de halógeno; y

los anillos A y B representan cada uno independientemente un sistema anular de 5 o 6 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre.

Algunos ejemplos de los compuestos de la invención incluyen:

ácido 4-((N-etil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isobutilbenzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(2-ciclobutiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((trans-2-fenilciclopropil)metil)benzamido)metil)benzoico,

ácido (S)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico,

ácido (R)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-fenilbutil)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

ácido 4-((N-bencil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-fenetil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-fenetil-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-cianofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
5 ácido 4-((N-etil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-isobutil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico,
10 ácido 4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-etoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
15 ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,
20 ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(2-ciclopropiletil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-dimetilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
25 ácido 4-((4-(3-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(4-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(3-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
30 ácido 4-((N-bencil-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico,
ácido *trans*-4-((N-bencil-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)-
metil)benzoico,
35 ácido *cis*-4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2- metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico,

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

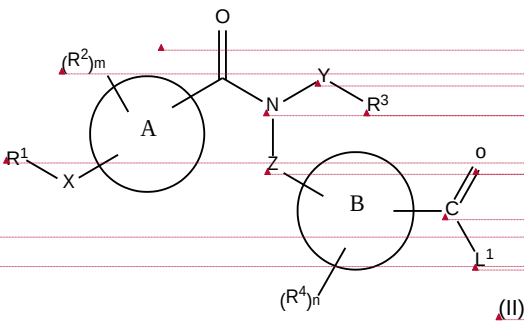
Con formato: Español (Colombia)

	ácido	<i>trans</i> -4-((<i>N</i> -(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico	Con formato: Español (Colombia)
	ácido 2-fluoro-4-((4-(2-fluorofenoxi)- <i>N</i> -(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)
	ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)metil)benzoico,		
5	ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)
	ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((<i>N</i> -(2,2-difluoropropil)-4-(2-metoxifenoxi)-benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)-benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((<i>N</i> -butil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,		
10	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-metoxifenoxi)-benzamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)-benzamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-benzamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
15	ácido 4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)-picolinamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)
	ácido 4-((4-(<i>o</i> -toliloxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,		
20	ácido 4-((<i>N</i> -etil-4-(<i>o</i> -toliloxi)benzamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)
	ácido 4-((<i>N</i> -(2,2-difluoropropil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((<i>N</i> -butil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -etilbenzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)picolinamido)metil)benzoico,		
25	ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)benzamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)
	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
	ácido 4-((4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)metil)benzoico,		
	ácido 4-((4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)metil)benzoico,		
30	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
	ácido	4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico,	Con formato: Español (Colombia)
35	ácido 4-((5-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -propilpirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico,		Con formato: Español (Colombia)

y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de estos.

Cabe destacar que cada uno de los compuestos químicos enumerados anteriormente representa un aspecto particular e independiente de la invención.

La presente invención también proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente, que comprende hidrolizar un compuesto de fórmula (II)



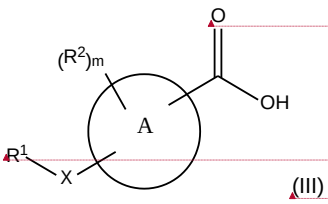
en donde L¹ representa un grupo saliente (p. ej., alcoxi como metoxi) y R¹, X, m, R², Y, R³, Z, n, R⁴, A y B son como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada;

y, después, opcionalmente llevar adelante uno o más de los siguientes procedimientos:

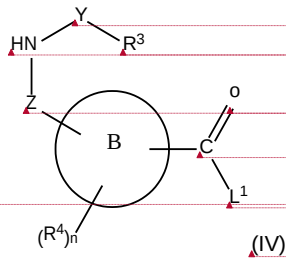
- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

El proceso se lleva adelante de forma conveniente utilizando una base como hidróxido de litio o hidróxido de sodio en un disolvente como 1,4-dioxano o una mezcla de disolvente como agua y tetrahidrofurano, a temperatura ambiente o a temperatura elevada, p. ej., en el intervalo de 20 °C a 100 °C.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (II) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (III)



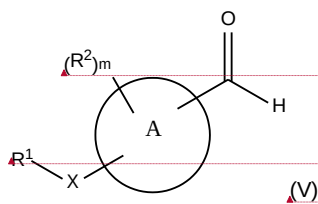
en donde R^1 , X, m, R^2 y A son como se definió en la fórmula (II), con un compuesto de fórmula (IV) o una sal (p. ej., una sal de clorhidrato) de este,



en donde L^1 , Y, R^3 , Z, n, R^4 y B son como se definió en la fórmula (II). La reacción

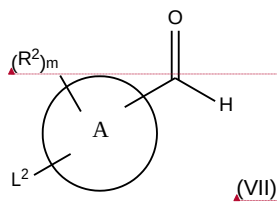
se lleva a cabo de forma conveniente en presencia de un disolvente orgánico como tetrahidrofurano o *N,N*-dimetilformamida, una base como diisopropiletilamina y un agente de acoplamiento de amida como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) o hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU).

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) oxidando el aldehído correspondiente de fórmula (V)



en donde R^1 , X, m, R^2 y A son como se definió en la fórmula (III). Los agentes oxidantes adecuados incluyen clorito de sodio.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) en donde X representa un átomo de oxígeno o $-\text{CH}_2\text{O}-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VI), $R^1-(\text{CH}_2)_p\text{X}'\text{H}$, en donde p es 0 o 1, X' es oxígeno y R^1 es como se definió en la fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VII)



en donde L^2 representa un grupo saliente (p. ej., un átomo de halógeno como flúor) y m, R^2 y A son como se definió en la fórmula (V).

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

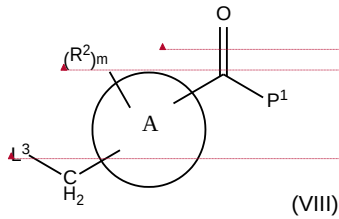
Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

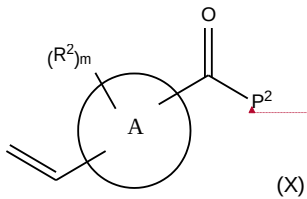
Con formato: Español (Colombia)

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{CH}_2-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII)



en donde L^3 representa un grupo saliente (p. ej., un átomo de halógeno como bromo), P^1 representa un grupo protector adecuado (p. ej., un grupo alcoxi como metoxi) y m , R^2 y A son como se definió en la fórmula (III), con un compuesto de fórmula (IX), $\text{R}^1-\text{B}(\text{OH})_2$, en donde R^1 es como se definió en la fórmula (III), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, p. ej., complejo de cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) con diclorometano (véase, por ejemplo, WO 2012/080221 a nombre de Katholieke Universiteit Leuven), seguido de hidrólisis del éster.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ mediante una reacción de Heck haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (X)



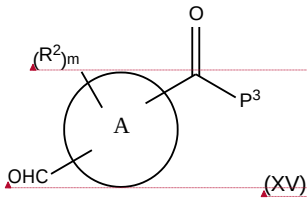
en donde P^2 es como se definió para P^1 anteriormente y m , R^2 y A son como se definió en la fórmula (III), con un compuesto de fórmula (XI), R^1-L^4 , en donde L^4 representa un grupo saliente (p. ej., un átomo de halógeno como yodo) y R^1 es como se definió en la fórmula (III), en presencia de un catalizador de paladio adecuado, seguido de una reacción de hidrogenación y después de hidrólisis del éster.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{OCH}_2-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XII), $\text{R}^1-\text{X}'\text{H}$, en donde R^1 y X' son como se definió en la fórmula (VI), en presencia de una base como carbonato de potasio y en un disolvente como *N,N*-dimetilformamida (véase, por ejemplo, WO 2012/007868 a nombre de Pfizer Limited), seguido de hidrólisis del éster.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (V) en donde X representa $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XIII), $\text{R}^1\text{-CH}_2\text{NR}^{17}\text{H}$, en donde R^1 y R^{17} son como se definió en la fórmula (V), en presencia de un catalizador de cobre adecuado como yoduro de cobre (I) (véase, por ejemplo, Kwong y col., Organic Letters, 2002, volumen 4, páginas 581 a 584).

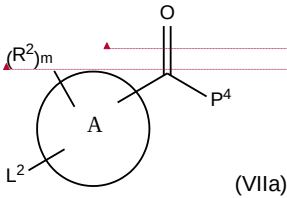
Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{NR}^{17}\text{CH}_2-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIII) como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula (XIV), $\text{R}^1 - \text{NR}^{17}\text{H}$, en donde R^1 y R^{17} son como se definió en la fórmula (III), en presencia de una base como carbonato de calcio y un disolvente como iosbutiramida (véase, por ejemplo, WO 2007/120096 a nombre de AstraZeneca AB y Astex Therapeutics Limited), seguido de hidrólisis del éster.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{CHF}-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XV)



en donde P^3 es como se definió para P^1 anteriormente y m , R^2 y A son como se definió en la fórmula (III), con un compuesto de fórmula (XI) como se definió anteriormente en presencia de un organolitio como fenilitio, seguido de una reacción de fluorinación utilizando, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre y después hidrólisis del éster.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (III) en donde X representa $-\text{CF}_2-$ haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (VIIa)



en donde P^4 es como se definió para P^1 anteriormente y m , R^2 y A son como se definió en la fórmula (VII), con un compuesto de fórmula (IX) como se definió anteriormente, en presencia de monóxido de carbono y de un catalizador de paladio adecuado como tris-(dibencilidenacetona)dipaladio (0), seguido de una reacción de fluorinación utilizando, por ejemplo, trifluoruro de dietilaminoazufre y después hidrólisis del éster.

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

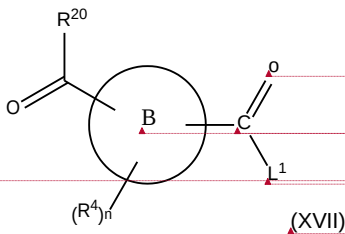
Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Se pueden preparar compuestos de fórmula (IV) en donde Z es CH₂ o CH(CH₃) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI), R³ - Y - NH₂, en donde R³ y Y son como se definió en la fórmula (IV), con un compuesto de fórmula (XVII)



en donde R²⁰ representa hidrógeno o metilo y L¹, n, R⁴ y B son como se definió en la fórmula (IV), en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro de sodio.

Los compuestos de las fórmulas (V) a (XVII) o bien están disponibles a nivel comercial, son conocidos en la bibliografía o se pueden preparar utilizando técnicas conocidas.

Los entendidos en la técnica apreciarán que puede resultar necesario o conveniente en cualquier etapa de la síntesis de los compuestos de la invención, proteger uno o más grupos sensibles, de manera de evitar reacciones secundarias no deseadas. En particular, puede resultar necesario o deseable proteger determinados grupos funcionales como grupos hidroxilo, carboxilo o amino. Por lo tanto, la preparación de los compuestos de fórmula (I) puede comprender, en una etapa adecuada, la introducción y/o la eliminación de uno o más grupos protectores.

La protección y la desprotección de los grupos funcionales se describe en "Protective Groups in Organic Chemistry", editado por J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) y "Protective Groups in Organic Synthesis", 3^o edición, T.W. Greene y P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Los compuestos de fórmula (I) anteriores se pueden convertir en una sal farmacéuticamente aceptable de estos, preferentemente una sal de adición de ácido como una sal clorhidrato, bromhidruro, bencensulfonato (besilato), sacarina (p. ej., monosacarina), trifluoroacetato, sulfato, nitrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, lactato, citrato, piruvato, succinato, valerato, propanoato, butanoato, malonato, oxalato, 1-hidroxi-2-naptoato (xinafoato), metansulfonato o *p*-toluensulfonato.

En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) pueden tener una o más radiomarcas. Dichas radiomarcas se pueden introducir mediante el uso de reactivos que contengan radiomarcas en la síntesis de los compuestos de fórmula (I) o se pueden

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

introducir mediante el acoplamiento de los compuestos de fórmula (I) a los restos quelantes capaces de unirse a un átomo de metal radiactivo. Se pueden utilizar dichas versiones radiomarcadas de los compuestos, por ejemplo, en estudios de imagenología de diagnóstico.

Con formato: Español (Colombia)

A menos que se especifique lo contrario, cualquier átomo especificado aquí también puede ser un isótopo de dicho átomo. Por ejemplo, el término “hidrógeno” abarca ¹H, ²H y ³H. De forma similar, se debe entender que los átomos de carbono incluyen ¹²C, ¹³C y ¹⁴C, se debe entender que los átomos de nitrógeno incluyen ¹⁴N y ¹⁵N y se debe entender que los átomos de oxígeno incluyen ¹⁶O, ¹⁷O y ¹⁸O.

Con formato: Español (Colombia)

En otro aspecto de la invención, se pueden marcar isotópicamente los compuestos de fórmula (I). Según se emplea aquí, un compuesto “isotópicamente marcado” es un compuesto en el cual la abundancia de un nucleico específico en una posición atómica particular dentro de la molécula aumenta por encima del nivel en el cual aparece en la naturaleza.

Con formato: Español (Colombia)

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden estar en forma de hidratos o solvatos que forman un aspecto de la presente invención. Dichos solvatos se pueden formar con disolventes orgánicos comunes, incluido, entre otros, disolventes alcohólicos, p. ej., metanol, etanol o isopropanol.

Con formato: Español (Colombia)

Cuando los compuestos de fórmula (I) puedan existir en formas estereoisoméricas, se entenderá que la invención comprende el uso de todos los isómeros geométricos y ópticos (incluido los atropisómeros) de los compuestos de fórmula (I) y sus mezclas incluidos los racematos. El uso de tautómeros y mezclas de estos también forma un aspecto de la presente invención. Las formas enantioméricamente puras son deseadas particularmente.

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales pueden ser amorfos o de forma polimórfica o una mezcla de cualquiera de estos, cada uno de los cuales forma un aspecto de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen actividad como agentes farmacéuticos, en particular como moduladores (p. ej., antagonistas) de LPAR5 y, opcionalmente también, como moduladores (p. ej., antagonistas) de LPAR1 y, por lo tanto, se pueden utilizar en el tratamiento de: la fibrosis de órganos como el hígado, los riñones, la piel, los pulmones, el corazón y similares; enfermedades hepáticas (hepatitis aguda, hepatitis crónica, fibrosis hepática, cirrosis hepática, hipertensión portal, insuficiencia regenerativa, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipofunción hepática, trastorno del flujo sanguíneo hepático y similares); trastornos cardiovasculares (estenosis, aterosclerosis, insuficiencia cardíaca,

cardiomiopatía, infarto de miocardio, remodelación de miocardio, remodelación vascular, hipertensión, enfermedad oclusiva arterial periférica, trombosis, trastornos de permeabilidad vascular y similares); enfermedad proliferativa celular (cáncer (tumor sólido, metástasis de tumor sólido, fibroma vascular, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL) y similares) y metástasis invasiva de célula cancerosa y similares); enfermedad inflamatoria (artritis reumatoide, osteoartritis, psoriasis, nefropatía, neumonía y similares); rechazo de trasplante; enfermedad del tracto gastrointestinal (síndrome del colon irritable (IBS), enfermedad intestinal inflamatoria (IBD), secreción pancreática anormal y similares); enfermedad renal; enfermedad asociada con las vías urinarias (hiperplasia prostática benigna o síntomas asociados con enfermedad de la vejiga neuropática, tumor de la médula espinal, hernia de disco intervertebral, estenosis del canal espinal, síntomas derivados de la diabetes, enfermedad de las vías urinarias inferiores (obstrucción de las vías urinarias inferiores y similares); enfermedad inflamatoria de las vías urinarias inferiores (disuria; vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, micción frecuente y similares); enfermedad del páncreas; enfermedad asociada con angiogénesis anormal (obstrucción arterial y similares); esclerosis sistémica incluido esclerodermia localizado; enfermedad asociada con el cerebro (infarto cerebral, hemorragia cerebral y similares); dolor (dolor neuropático, neuropatía periférica, dolores fulgurantes, dolores fantasma, dolores punzantes, dolor agudo, dolor inflamatorio, neuralgia, dolor en lesión tisular y similares); enfermedad ocular (neovascularización coroidal, degeneración macular relacionada con la edad (AMD), retinopatía diabética, vitreorretinopatía proliferativa (PVR), penfigoide cicatricial, cicatrización de cirugía de filtración de glaucoma y similares); enfermedad pulmonar (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda); trastornos psiquiátricos; trastornos neurodegenerativos; trastornos nerviosos cerebrales y periféricos; trastornos de cicatrización; y cicatrización de heridas.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente para utilizar en terapias, en particular para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de LPAR5 o LPAR1.

La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de afecciones cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de LPAR5 o LPAR1.

En el contexto de la presente memoria descriptiva, los términos “terapia” y “tratamiento” también incluyen “profilaxis”, a menos que se indique específicamente lo

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

Con formato: Español (Colombia)

contrario. Los términos “terapéutico”, “terapéuticamente” y “tratar” se deben interpretar en consecuencia.

Se espera que la profilaxis sea particularmente importante para el tratamiento de personas que han sufrido un episodio anterior del trastorno o afección en cuestión, o que de otro modo se considere que tienen riesgo de sufrirlo. Las personas que tienen riesgo de desarrollar un trastorno o afección específico incluyen generalmente las personas que tienen antecedentes familiares del trastorno o afección, o aquellas que se ha identificado mediante pruebas genéticas o evaluaciones que son especialmente susceptibles a desarrollar el trastorno o afección o aquellas que están en la fase prodromal de un trastorno.

En particular, los compuestos de la invención (incluso las sales farmacéuticamente aceptables) se pueden utilizar en el tratamiento del dolor (como el dolor neuropático), la aterosclerosis y la fibrosis.

“Dolor” significa la sensación más o menos localizada de molestia, angustia o agonía consecuencia de un estímulo de extremos nerviosos específicos. Existen muchos tipos de dolor (como se ilustró anteriormente) y el objetivo del tratamiento del dolor es reducir el grado o la gravedad del dolor percibido por un sujeto de tratamiento.

La invención también proporciona un método para tratar el dolor (p. ej., el dolor neuropático), la aterosclerosis o la fibrosis que comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente.

Para los usos terapéuticos mencionados anteriormente la dosificación administrada, por supuesto, variará con el compuesto empleado, el modo de administración, el tratamiento deseado y el trastorno indicado. Por ejemplo, la dosificación diaria del compuesto de la invención, si se inhala, puede oscilar entre 0.05 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) y 100 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$). Alternativamente, si el compuesto se administra por vía oral, entonces la dosificación diaria del compuesto de la invención puede oscilar entre 0.01 microgramos por kilogramo de peso corporal ($\mu\text{g/kg}$) y 100 miligramos por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Se pueden utilizar los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos solos, pero generalmente se administrarán en forma de una composición farmacéutica en la cual el compuesto de fórmula (I)/sal (ingrediente activo) se encuentra asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Por lo tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente, asociado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también proporciona un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de la invención que comprende mezclar un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se definió anteriormente con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Se describen los procedimientos convencionales para la selección y la
10 preparación de formulaciones farmacéuticas adecuadas, por ejemplo, en "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Los adyuvantes, diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables que se pueden utilizar en las composiciones farmacéuticas de la invención son los que se emplean convencionalmente en el campo de la formulación farmacéutica e incluyen, entre
15 otros, azúcares, alcoholes de azúcares, almidones, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas en suero, tales como albúmina en suero humano, sustancias amortiguadoras tales como fosfatos, glicerina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales, agua, sales o electrolitos, tal como sulfato de protamina, hidrógenofosfato disódico, fosfato hidrogenado
20 de potasio, sílice coloidal, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloqueadores de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, mediante inhalación de atomización, por vía rectal, nasal,
25 bucal, vaginal o a través de un depósito implantado. Se prefieren la administración oral o tópica. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener cualquier adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable, no tóxico, convencional. El término "parenteral" tal como se utiliza en el presente incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intrarticular, intrasínovial,
30 intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, como una suspensión oleaginosa o acuosa inyectable estéril. La suspensión se puede formular de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, empleando agentes dispersantes o humectantes (como Tween 80) y de
35 suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no

tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los diluyentes y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran manitol, agua, solución de Ringer y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como un disolvente o medio de suspensión. A tales efectos, se puede emplear cualquier aceite fijo insípido incluido mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o el aceite de castor, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceites también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable incluyendo, a modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, polvos, gránulos y suspensiones y soluciones acuosas. Estas formas de dosificación se preparan de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Generalmente también se agregan agentes lubricantes, como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar determinados agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando los ingredientes activos con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, se disuelve en el recto para liberar el ingrediente activo. Dichos materiales incluyen, entre otros, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica.

Según el modo de administración, la composición farmacéutica contendrá preferentemente entre el 0.05 y el 99 %p (porcentaje en peso), más preferentemente

entre el 0.05 y el 80 %p, incluso más preferentemente entre el 0.10 y el 70 %p e incluso más preferentemente entre el 0.10 y el 50 %p de ingrediente activo, todos los porcentajes en peso basados en la composición total.

Los compuestos de la invención (es decir, los compuestos de fórmula (I) y las sales farmacéuticamente aceptables de estos) también se pueden administrar en combinación con otros compuestos utilizados para el tratamiento de las afecciones anteriores.

Por lo tanto, la invención se relaciona adicionalmente con terapias de combinación en donde se administra un compuesto de la invención o una composición farmacéutica o formulación que comprende un compuesto de la invención de manera simultánea, secuencial o como una preparación combinada con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento de una o más de las afecciones indicadas anteriormente. Dichos agentes terapéuticos se pueden seleccionar de los siguientes:

(i) agonistas, agonistas parciales o antagonistas de los opioides, por ejemplo, morfina, buprenorfina, alfentanilo, fentanilo, petidina, oxicodona, tramadol y codeína y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;

(ii) antidepresivos tales como, por ejemplo, amitriptilina, amoxapina, bupropión, citalopram, clomipramina, desipramina, doxepina, duloxetina, elzasonan, escitalopram, fluvoxamina, fluoxetina, gepirona, imipramina, ipsapirona, maprotilina, nortriptilina, nefazodona, paroxetina, fenelzina, protriptilina, reboxetina, robaizotan, sertralina, sibutramina, tionisoxetina, tranilcipromaina, trazodona, trimipramina, venlafaxina, ketamina, vortioxetina y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;

(iii) ansiolíticos, por ejemplo, alnespirona, azapironas, benzodiazepinas, barbitúricos y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos.

Como ejemplos de ansiolíticos se pueden mencionar adinazolam, alprazolam, balezepam, bentazepam, bromazepam, brotizolam, buspirona, clonazepam, clorazepato, clordiazepoxida, ciprazepam, diazepam, difenidramina, estazolam, fenobam, flunitrazepam, flurazepam, fosazepam, lorazepam, lormetazepam, meprobamato, midazolam, nitrazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, reclazepam, tracazolato, trepipam, temazepam, triazolam, uldazepam y zolazepam; y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;

(iv) anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, valproato, lamotrigina y gabapentina y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;

- (v) medicamentos contra la migraña, por ejemplo, almotriptán, amantadina, bromocriptina, butalbital, cabergolina, dicloralfenazona, eletriptán, frovatriptán, lisurida, naratriptán, pergolida, pramipexol, rizatriptán, ropinirol, sumatriptán, zolmitriptán y zomitriptán y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- 5 (vi) medicamentos contra apoplejías, por ejemplo, abciximab, activasa, NXY-059, citicolina, crobenetina, desmoteplasa, repinotán, traxoprodil y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (vii) medicamentos contra la incontinencia urinaria, por ejemplo, darafenacina, falvoxato, oxibutinina, propiverina, robalzotán, solifenacin y tolterodina y equivalentes,
- 10 isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos;
- (viii) medicamentos contra el dolor neuropático, por ejemplo, gabapentina, lidoderm y pregabalina y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos; y
- (ix) medicamentos contra el dolor nociceptivo, por ejemplo, celecoxib, etoricoxib,
- 15 lumiracoxib, rofecoxib, valdecoxib, diclofenac, loxoprofeno, naproxeno y paracetamol y equivalentes, isómeros y/o metabolitos farmacéuticamente activos de estos.

Dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación descrito en el presente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de los intervalos de dosificación aprobados.

20 La presente invención se explicará adicionalmente mediante referencia a los siguientes ejemplos ilustrativos. En los ejemplos ilustrativos, los compuestos sintetizados se nombran y se ilustran estructuralmente. Aunque se ha hecho lo posible por garantizar que los nombres químicos y las estructuras químicas sean coherentes, si se producen incoherencias, se debe considerar como correcta la estructura química ilustrada, a menos

25 que la estructura química ilustrada sea químicamente imposible.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) se registraron típicamente a 400 MHz; los cambios químicos (δ) se informan en partes por millón. Se registraron los espectros utilizando un instrumento Bruker 400 Avance con una sonda DUL o una sonda BBFO de 5 mm. El control del instrumento se realizó con el software Bruker TopSpin 2.1,

30 a menos que se indique lo contrario.

Se evaluó la pureza utilizando UPLC con detección de UV (matriz de fotodiodos) con una amplia variedad de longitudes de onda, normalmente 220-450 nm, utilizando un sistema Waters Acquity UPLC con columnas BEH o HSS C18 Acquity UPLC (2.1 mm id × 50 mm de largo) operada a 50 o 60 °C. Las fases móviles consistieron típicamente en

35 MeCN o MeOH mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0.05 % o NH₄OH al 0.025 %. Se registraron los espectros de masa con un espectrómetro de masas

cuadrapolo Waters SQD Single utilizando ionización a presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario.

Se purificaron los compuestos utilizando cromatografía en sílice o alúmina de fase normal o mediante métodos cromatográficos de fase inversa, utilizando un cartucho Biotage o Isolute KPNH, cartucho SCX y cartuchos de extracción de fase sólida SCX-2. Se realizó HPLC preparativa utilizando típicamente un sistema Agilent Technologies 1100 Series o un sistema de LC/MS de autopurificación Waters utilizando típicamente columnas C18 19 mm id × 100 mm de largo Waters como materiales de 5 µm XBridge o SunFire a temperatura ambiente. Las fases móviles consistieron típicamente en MeCN o MeOH mezclado con agua que contenía o bien ácido fórmico al 0.1 % o NH₄OH al 0.1 %, a menos que se indique lo contrario.

Se generaron los nombres de los compuestos utilizando ChemBioDraw Ultra 12.0 (Perkin Elmer Inc.).

En general:

(i) Las operaciones se realizaron típicamente a temperatura ambiente, es decir, en el intervalo de 15-25 °C y bajo una atmósfera de un gas inerte como nitrógeno o argón, a menos que se indique lo contrario.

(ii) Las soluciones inorgánicas fueron acuosas, a menos que se indique lo contrario.

(iii) El secado de las soluciones se realizó con sulfato de magnesio o sulfato de sodio, o utilizando un cartucho de separación de fases.

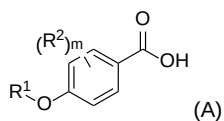
(iv) La concentración se realizó típicamente mediante evaporación rotatoria al vacío.

(v) La cromatografía en columna y la cromatografía líquida a presión alta (HPLC) se realizaron en sílice o en sílice C18 de fase inversa; a menos que se indique lo contrario, la HPLC preparativa se realizó utilizando MeCN/agua (ambos con NH₄OH al 0.1 %).

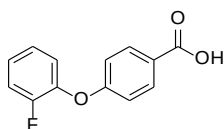
(vi) Los rendimientos, cuando corresponda, no son necesariamente el máximo que se puede alcanzar.

(vii) En general, se confirmaron las estructuras de los productos finales de la fórmula I mediante técnicas de resonancia magnética nuclear (NMR) y/o espectro de masas (MS); se obtuvieron los datos de espectros de masas de ionización por electroaspersión (en modo positivo o negativo, ES⁺ o ES⁻) utilizando un espectrómetro Waters Amity SQD y, cuando corresponde, se recolectaron datos de iones positivos o datos de iones negativos; se midieron los valores de cambio químico NMR en la escala

	delta; se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; m, multiplete; br, amplio; br s, singlete amplio.
	(viii) No se purificaron completamente los intermedios necesariamente, pero se evaluaron sus estructuras y pureza mediante cromatografía de capa fina (TLC), HPLC, análisis infrarrojo (IR) y/o NMR.
5	Se utilizan las siguientes abreviaturas:
	bp punto de ebullición
	DBU 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCM diclorometano
10	DIPEA diisopropiletilamina
	DMF <i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMSO dimetilsulfóxido
	DMSO- <i>d</i> ₆ dimetilsulfóxido deuterado
	eq equivalente(s)
15	Et etilo
	Et ₂ O éter dietílico
	EtOAc acetato de etilo
	EtOH etanol
	h hora(s)
20	HATU hexafluorofosfato de <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HBTU hexafluorofosfato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	HCl ácido clorhídrico
	IMS alcohol metilado industrial
	iPr isopropilo
25	M molar
	Me metilo
	MeCN acetonitrilo
	MeOH metanol
	mmHg milímetros de mercurio
30	mmol milimoles
	NaOH hidróxido de sodio
	petrol éter de petróleo, típicamente bp 40-60 °C
	RT temperatura ambiente, típicamente 15-25 °C
	THF tetrahidrofurano
35	A. <u>Preparación de intermedios ácidos</u>



Intermedio A1: ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico

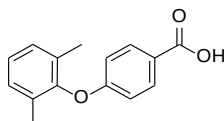


Etapa (i) Se añadió carbonato de potasio (31.1 g, 225 mmol) a una solución de 4-fluorobenzaldehído (7.96 mL, 75 mmol) y 2-fluorofenol (9 mL, 98 mmol) en DMF (100 mL). Se calentó la mezcla a 100 °C bajo nitrógeno durante 24 h. Después de enfriar a RT, se dividió la mezcla entre EtOAc (200 mL) y agua (150 mL). Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (200 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (3 × 50 mL), se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-20 % EtOAc/petrol) para dar 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (bruto, 17.7 g) que se utilizó en la siguiente etapa (ii) sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se disolvió 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (bruto, 17.7 g) en THF (100 mL), *tert*-butanol (100 mL) y agua (50 mL) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua. Se añadieron secuencialmente 2-metil-2-butenol (43.3 mL, 409 mmol), dihidrogenofosfato de potasio (27.8 g, 205 mmol) y clorito de sodio (23.12 g, 205 mmol) y se agitó la mezcla a RT durante 18 h. Se dividió la mezcla entre agua (100 mL) y Et₂O (200 mL) y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (200 mL). Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con solución saturada de tiosulfato de sodio (100 mL) y salmuera (100 mL), se secó y se concentró. El añadido de EtOAc y petrol dio un precipitado que se aisló mediante filtración y se secó al aire para dar el compuesto del título (11.95 g, 63 %) como un sólido amarillo pálido.

MS ES⁺: 231

Intermedio A2: ácido 4-(2,6-dimetilfenoxi)benzoico

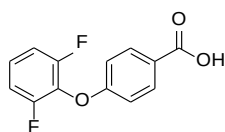


Etapa (i) Se añadieron fosfato de tripotasio (9.27 g, 43.7 mmol) y acetato de paladio(II) (0.490 g, 2.18 mmol) a una solución de 4-bromobenzoato de etilo (5 g, 21.8 mmol) y 2,6-dimetilfenol (3.73 g, 30.6 mmol) en tolueno (40 mL). Se desgasificó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos y se purgó con nitrógeno. Se añadió una

solución de di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (1.390 g, 3.27 mmol) en tolueno (5 mL). Se desgasificó la mezcla durante otros 2 minutos, se purgó con nitrógeno y se calentó bajo reflujo durante 1.5 h. Se dividió la mezcla entre agua y EtOAc (50 mL cada uno) y se secó y se concentró la fase orgánica. Se purificó el residuo mediante
5 cromatografía en sílice (0-20 % EtOAc/petrol) para dar 4-(2,6-dimetilfenoxi)benzoato de etilo (bruto, 2 g) que se utilizó en la siguiente etapa (ii) sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se disolvió 4-(2,6-dimetilfenoxi)benzoato de etilo (bruto, 2 g) en MeOH (7 mL). Se añadió NaOH (2 M, 7 mL) y se calentó la mezcla bajo irradiación de
10 microondas a 120 °C durante 20 minutos. Se acidificó la mezcla a pH 1 (2 M HCl), se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró. Se disolvió/suspendió el residuo en EtOAc (50 mL) y se concentró el licor madre. Se repitió este proceso con Et₂O:EtOAc (4:1, 20 mL) y después Et₂O (20 mL) para dar el compuesto del título (bruto, 800 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin
15 purificación o caracterización posterior.

Intermedio A3: ácido 4-(2,6-difluorofenoxi)benzoico



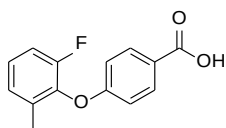
Etapa (i) Se preparó 4-(2,6-difluorofenoxi)benzaldehído como se describió para 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (intermedio A1, etapa (i)) a partir de 4-fluorobenzaldehído
20 y 2,6-difluorofenol, pero con 2 eq de carbonato de potasio y 1.2 eq del fenol.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.12-7.21 (m, 2H) 7.32-7.50 (m, 3H) 7.90-7.99 (m, 2H) 9.94 (s, 1H)

Etapa (ii) Se disolvió 4-(2,6-difluorofenoxi)benzaldehído (0.500 g, 2.14 mmol) en *tert*-butanol (6 mL) y agua (3 mL). Se añadieron 2-metil-2-butenol (2 M en THF,
25 5.34 mL, 10.67 mmol), dihidrogenofosfato de potasio (0.73 g, 5.34 mmol) y clorito de sodio (0.72 g, 2.14 mmol) secuencialmente y se agitó la mezcla a RT durante 4 h. Se dividió la mezcla entre agua (30 mL) y Et₂O (30 mL). Se acidificó la fase acuosa con HCl (2 M, 10 mL) y se extrajo con Et₂O (30 mL). Se lavaron secuencialmente las fases orgánicas combinadas con solución saturada de tiosulfato de sodio (15 mL) y salmuera (15 mL), se
30 secó y se concentró. Se cargó el residuo en un cartucho de intercambio aniónico. Después del lavado con MeCN, se eluyó el producto con 2 M HCl/MeCN, se concentró para dar el compuesto del título (0.367 g, 69 %) como un sólido blanco.

MS ES⁻: 249

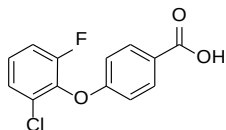
Intermedio A4: ácido 4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzoico



Etapa (i) Se preparó 4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzaldehído como se describió para 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (intermedio A1, etapa (i)) a partir de 4-fluorobenzaldehído y 2-fluoro-6-metilfenol y se utilizó en la siguiente etapa (ii) sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se preparó el compuesto del título como se describió para el ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A1, etapa (ii)) a partir de 4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzaldehído (etapa (i) anterior), con recristalización del producto a partir de EtOAc/petrol y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

Intermedio A5: ácido 4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzoico



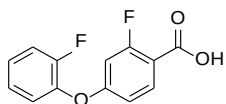
Etapa (i) Se preparó 4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzaldehído como se describió para 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (intermedio A1, etapa (i)) a partir de 4-fluorobenzaldehído y 2-cloro-6-fluorofenol.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.07-7.17 (m, 2H) 7.40-7.60 (m, 3H) 7.89-7.99 (m, 2H) 9.93 (s, 1H)

Etapa (ii) Se preparó el compuesto del título como se describió para ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A1, etapa (ii)) a partir de 4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzaldehído (etapa (i) anterior).

MS ES $^-$: 265

Intermedio A6: ácido 2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzoico



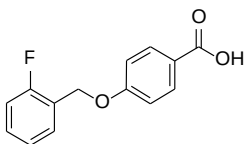
Etapa (i) Se preparó 2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído como se describió para 4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (intermedio A1, etapa (i)) a partir de 2,4-difluorobenzaldehído y 2-fluorofenol, pero con 1 eq del fenol y se calentó a 80 °C.

MS ES $^+$: 235

Etapa (ii) Se preparó el compuesto del título como se describió para ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A1, etapa (ii)) a partir de 2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzaldehído (etapa (i) anterior).

MS ES⁺: 251

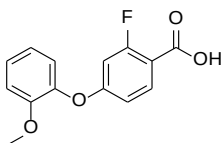
5 **Intermedio A7: ácido 4-((2-fluorobencil)oxi)benzoico**



Etapa (i) Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.177 g, 4.43 mmol) a una mezcla de 4-fluorobenzaldehído (0.437 mL, 4.03 mmol) y (2-fluorofenil)metanol (0.508 g, 4.03 mmol) en DMF (20 mL). Se agitó la reacción bajo
10 nitrógeno a temperatura ambiente durante 18 h. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se lavó con bicarbonato de sodio y después con salmuera. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar 4-((2-fluorobencil)oxi)benzaldehído como un residuo, que se utilizó en la siguiente etapa (ii) sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se preparó el compuesto del título como se describió para el ácido 4-
15 (2,6-difluorofenoxi)benzoico (intermedio A3, etapa (ii)) a partir de 4-((2-fluorobencil)oxi)benzaldehído (etapa (i) anterior) y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

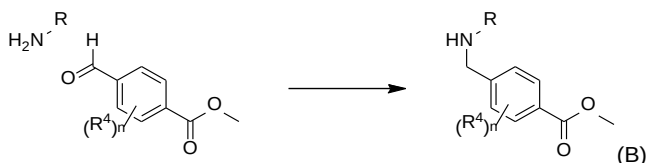
Intermedio A8: ácido 2-fluoro-4-(2-metoxifenoxi)benzoico



20 Se preparó mediante un proceso de dos etapas análogo al descrito para el intermedio A1 en el cual, en la primera etapa, se hizo reaccionar 2,4-difluorobenzaldehído con 2-metoxifenol para dar 2-fluoro-4-(2-metoxifenoxi)benzaldehído que se utilizó en la segunda etapa de oxidación, sin purificación o caracterización posterior, para dar el compuesto del título.

25 Los intermedios ácido 4-(2-metilfenoxi)benzoico y ácido 4-(2-clorofenoxi)benzoico utilizados en la preparación de varios de los compuestos finales son conocidos en la técnica y están disponibles a nivel comercial a través de proveedores de productos químicos como Apollo Scientific.

B. Preparación de 4-(aminometil)benzoatos y análogos



Se prepararon los intermedios de fórmula (B) que se muestran en la tabla 1 a continuación de acuerdo con uno de los siguientes métodos de R1 a R6:

Método R1

5 Se calentó una solución de la amina (50 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (50 mmol) en IMS o EtOH (100 mL) bajo reflujo durante 2 h. Después del enfriamiento, se concentró la mezcla y se disolvió el residuo en MeOH (400 mL). Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo-agua y se le añadió borohidruro de sodio (40 mmol), típicamente en varias partes durante 10 minutos. Se agitó la mezcla y se dejó que
10 alcanzara RT. Después de 2 h, se concentró la mezcla. Se agitó el residuo en agua (20 mL). Se acidificó la mezcla HCl (2 M) y se extrajo con DCM (3 × 20 mL). Se basificó la fase acuosa con NaOH sólido y se extrajo con DCM (3 × 50 mL). Se secaron estos extractos y se concentraron para dar el intermedio de fórmula (B).

Método R2

15 Igual que el método R1, con la diferencia de que después de concentrar la reacción de borohidruro de sodio, se disolvió/suspendió el residuo en HCl (2 M) o HCl (4 M en 1,4-dioxano). Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para dar la sal clorhidrato del intermedio de fórmula (B).

Método R3

20 Se agitó una solución de la amina (5 mmol) y 4-formilbenzoato de metilo (5 mmol) en DCM (20 mL) para 2 h a RT. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (10 mmol), seguido de ácido acético (6 mmol). Después de agitar durante 2 h, se diluyó la mezcla con DCM (20 mL) y se lavó con NaOH (2 M, 20 mL) o solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (20 mL) y se secaron las fases
25 orgánicas combinadas y se concentraron para dar el intermedio de fórmula (B).

Método R4

Igual que el método R1, con la diferencia de que después de concentrar la reacción de borohidruro de sodio y añadir agua y HCl, se basificó la mezcla con hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica, se
30 concentró y se disolvió/suspendió el residuo en un disolvente orgánico, típicamente EtOAc o Et₂O. Se añadió HCl (4 M en MeOH) y se agitó la mezcla a RT. Se filtró el precipitado

resultante y se secó al aire la torta de filtro para dar la sal clorhidrato del intermedio de fórmula (B).

Método R5

Igual que el método R1, con la diferencia de que (a) en la formación de imina, se
5 añadió trietilamina (típicamente 1 eq) y (b) después de concentrar la reacción de borohidruro de sodio, se dividió el residuo entre (i) hidrogencarbonato de sodio o hidróxido de sodio y (ii) EtOAc o DCM. Se secó la fase orgánica y se concentró para dar el intermedio de fórmula (B). En algunos casos, se disolvió/suspendió el residuo en un disolvente orgánico, típicamente EtOAc o Et₂O. Se añadió HCl (4 M en MeOH) y se agitó
10 la mezcla a RT. Se filtró el precipitado resultante y se secó al aire la torta de filtro para dar la sal clorhidrato del intermedio de fórmula (B). En algunos casos, se disolvió/suspendió el residuo en HCl acuoso (2 M). Se filtró el precipitado resultante, se lavó con agua y se secó para dar la sal clorhidrato del intermedio de fórmula (B).

Método R6

15 Igual que el método R1, con la diferencia de que después de agitar la reacción de borohidruro de sodio durante 1 h, se desactivó la mezcla con HCl (2 M). Se aisló el precipitado resultante mediante filtración y se secó al vacío para dar la sal clorhidrato del intermedio de fórmula (B).

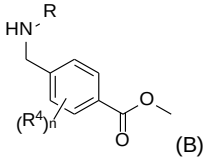
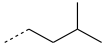
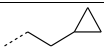
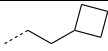
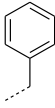
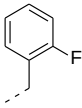
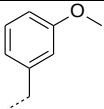
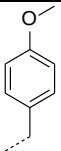
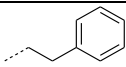
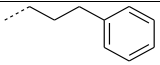
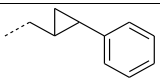
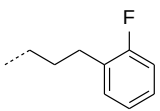
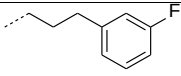
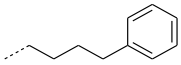
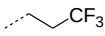


TABLA 1

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
B1	CH ₂ CH ₃	4-((etilamino)metil)benzoato de metilo	R1 utilizando 2 M EtNH ₂ en THF (1.8 eq)	MS ES ⁺ : 194
B2	CH ₂ CHF ₂	4-(((2,2-difluoroetil)amino)metil)benzoato de metilo	R1	MS ES ⁺ : 230
B3 (sal HCl)	CH ₂ CF ₃	clorhidrato de 4-(((2,2,2-trifluoroetil)amino)metil)benzoa	R2 utilizando	MS ES ⁺ :

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
		to de metilo	5 eq NaBH ₄	248
B4 (sal HCl)	CH ₂ iPr	clorhidrato de 4- ((isobutilamino)metil)benzoato de metilo	R4	n/a
B5 (sal HCl)		clorhidrato de 4- (((ciclopropilmetil)amino)metil) benzoato de metilo	R4	MS ES ⁺ : 220
B6 (sal HCl)		clorhidrato de 4- (((ciclobutilmetil)amino)metil)b enzoato de metilo	R5 de amina 1*	MS ES ⁺ : 234
B7 (sal HCl)		clorhidrato de 4- ((isopentilamino)metil)benzoat o de metilo	R4	MS ES ⁺ : 236
B8 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((2- ciclopropiletil)amino)metil)benz oato de metilo	R4 de amina 2**	MS ES ⁺ : 234
B9 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((2- ciclobutiletil)amino)metil)benzo ato de metilo	R4 de amina 3***	MS ES ⁺ : 248
B10 (sal HCl)		clorhidrato de 4- ((bencilamino)metil)benzoato de metilo	R4	MS ES ⁺ : 256
B11 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((2- fluorobencil)amino)metil)benzo ato de metilo	R2	MS ES ⁺ : 274
B12 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((3- metoxibencil)amino)metil)benz oato de metilo	R2	MS ES ⁺ : 286

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
B13 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((4-metoxibencil)amino)metil)benzoato de metilo	R2	MS ES ⁺ : 286
B14		4-((fenetilamino)metil)benzoato de metilo	R3	MS ES ⁺ : 270
B15 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((3-fenilpropil)amino)metil)benzoato de metilo	R6	MS ES ⁺ : 284
B16		4-(((trans-2-fenilciclopropil)metil)amino)metil)benzoato de metilo	R3	MS ES ⁺ : 296
B17 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((3-(2-fluorofenil)propil)amino)metil)benzoato de metilo	R5	MS ES ⁺ : 302
B18 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((3-(3-fluorofenil)propil)amino)metil)benzoato de metilo	R5	MS ES ⁺ : 302
B19 (sal HCl)		clorhidrato de 4-(((4-fenilbutil)amino)metil)benzoato de metilo	R4	n/a
B19a (sal HCl)	CH ₂ CH ₂ CH ₃	clorhidrato de 4-((propilamino)metil)benzoato de metilo	R2	n/a
B19b (sal HCl)		4-(((2,2-difluoropropil)amino)metil)benzoato de metilo	R5	MS ES ⁺ : 244
B19c		4-(((3,3,3-trifluoropropil)amino)metil)benzoato de metilo	R3	MS ES ⁺ : 262
B19d (sal HCl)		clorhidrato de 4-((butilamino)metil)benzoato de	R2	n/a

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
		metilo		

***Amina 1: clorhidrato de ciclobutilmetanamina**

Se añadió una solución de borano en THF (1 M, 296 mL, 296 mmol) a una solución de ciclobutancarbonitrilo (20 g, 247 mmol) en THF (60 mL) bajo argón y se
5 calentó la mezcla a reflujo durante la noche. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua, se añadió MeOH (120 mL) por goteo y se mantuvo la temperatura de la mezcla por debajo de los 20 °C. Se añadió HCl en MeOH (4 M, 300 mL), manteniendo la temperatura por debajo de los 20 °C. Se calentó bajo reflujo la solución resultante durante 2.5 h. Después del enfriamiento, se concentró la mezcla. Se diluyó el residuo con MeOH
10 (100 mL) y se concentró y se repitió este proceso. Se añadió éter al residuo y se agitó la mezcla durante 30 minutos antes de filtrar para dar el compuesto del título (25.9 g, 86 %) como un sólido blanco.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.70-1.86 (m, 4H) 1.97-2.04 (m, 2H) 2.46-2.61 (m, 1H) 2.75-2.84 (m, 2H) 8.02 (br s, 3H)

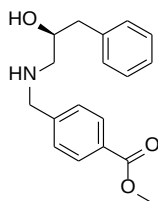
****Amina 2: 2-ciclopropiletanamina**

Se añadió ácido sulfúrico (17.25 mL, 324 mmol) por goteo a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (24.56 g, 647 mmol) en Et₂O (900 mL) en un baño de hielo-agua bajo argón. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una
15 solución de 2-ciclopropilacetonitrilo (17.5 g, 216 mmol) en Et₂O (100 mL) y se calentó la mezcla bajo reflujo durante 18 h. Se enfrió la mezcla en un baño de hielo-agua y se le añadió decahidrato de sulfato de sodio hasta que cesó la efervescencia. Se filtró la
20 mezcla y se concentró para dar el compuesto del título (bruto, 18.6 g) que se utilizó sin purificación o caracterización posterior.

*****Amina 3: 2-ciclobutiletanamina**

Se preparó como se describió para la amina 2 a partir de 2-ciclobutilacetonitrilo y
25 se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

Intermedio B20: 4-(((2-hidroxi-3-fenilpropil)amino)metil)benzoato de (S)-metilo

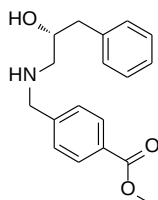


Etapa (i) Se añadieron (S,S)-(+)-*N,N'*-Bis(3,5-di-*terc*-butilsaliciliden)-1,2-ciclohexandiaminocobalto(II) (0.048 g, 0.080 mmol), THF (0.25 mL) y ácido acético (0.018 mL, 0.318 mmol) a 2-benciloxirano (4.27 g, 31.8 mmol). Se enfrió la mezcla en un
5 baño de hielo-agua y se le añadió agua (0.129 mL, 7.16 mmol) en una parte. Después de agitar durante la noche a RT, se destiló la mezcla al vacío (2 mmHg, bp 60-80 °C) para dar (S)-2-benciloxirano (bruto, 2.74 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se añadió (S)-2-benciloxirano (etapa (i) anterior) (2.74 g, 20.42 mmol)
10 a una solución de clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo (7.41 g, 36.8 mmol) y DIPEA (8.92 mL, 51.1 mmol) en MeOH (300 mL). Después de agitar durante 3 días, se concentró la mezcla de reacción. Se dividió el residuo entre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (200 mL) y DCM (2 × 200 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM (200 mL). Se concentraron las fases orgánicas combinadas y se purificaron
15 mediante cromatografía en sílice (0-10 % MeOH/DCM) y después cromatografía de fase inversa en sílice C18 (eluido con 0-95 % MeOH/H₂O con 0.1 % NH₄OH) para dar el compuesto del título (3.27 g, 53 %) como una goma marrón pálida.

MS ES⁺: 300

Intermedio B21: 4-(((2-hidroxi-3-fenilpropil)amino)metil)benzoato de (*R*)-
20 metilo



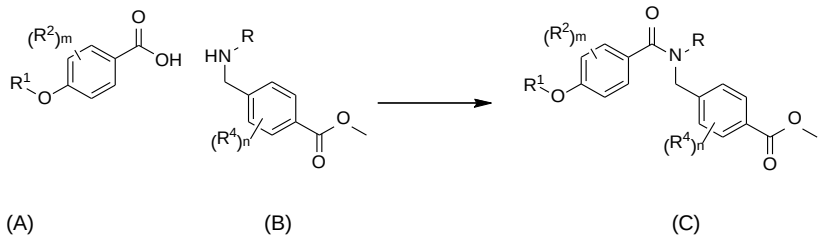
Etapa (i) Se preparó como se describió para (S)-2-benciloxirano (intermedio B48, etapa (i)), pero utilizando (*R,R*)-(-)-*N,N'*-bis(3,5-di-*terc*-butilsalicilidena)-1,2-ciclohexandiaminocobalto(II) para dar (*R*)-2-benciloxirano que se utilizó en la siguiente
25 etapa sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se preparó como se describió para 4-(((2-hidroxi-3-fenilpropil)amino)metil)benzoato de (S)-metilo (intermedio B20, etapa (ii)) a partir de (R)-2-benciloxirano (etapa (i) anterior) y clorhidrato de 4-(aminometil)benzoato de metilo para dar el compuesto del título como una goma marrón pálida.

MS ES⁺: 300

C. Preparación de ésteres intermedios

Se prepararon los intermedios de fórmula (C) que se muestran en las tablas de 2 a 4 a continuación de acuerdo con uno de los siguientes métodos de E1 a E5:



Método E1

Se añadieron trietilamina (6 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (2.4 mmol) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) (2.4 mmol) a una solución/suspensión de la amina o clorhidrato de amina pertinente (2 mmol) y ácido 4-fenoxibenzoico (2 mmol) en THF (10 mL). Se agitó la reacción a RT durante 18 h. (En los casos en los cuales se utilizó clorhidrato de amina, se utilizaron 2 mmol de trietilamina adicionales). Se dividió la mezcla entre (i) agua o solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (10 mL) y (ii) DCM o EtOAc (10 mL). Se extrajo la fase acuosa con DCM o EtOAc adicional y se secaron y se concentraron las fases orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (típicamente 0-100 % EtOAc/petrol).

Método E2

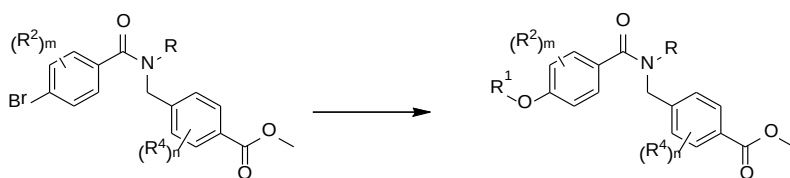
Se añadieron DIPEA (2.2 mmol) y HBTU (1.1 mmol) a una solución del ácido pertinente en DMF (5 mL) y se agitó la mezcla durante 5 minutos a RT. Se añadieron la amina o el clorhidrato de amina pertinente (0.95 mmol) y DBU (1.5 mmol). Se agitó la mezcla durante 1 h a RT. (En los casos en los cuales se utilizó clorhidrato de amina, se utilizaron 1 mmol de DIPEA adicionales). Se dividió la mezcla entre EtOAc (30 mL) y o bien agua o solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (30 mL). En algunos casos, se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc. Se secaron y se concentraron las fases orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (típicamente 0-100 % EtOAc/petrol).

Método E3

Se añadió cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo (3-12 mmol) a una solución del ácido (3 mmol) en DCM (10 mL) en un baño de hielo-agua. En algunos casos, se añadieron varias gotas de DMF. Se agitó la mezcla de reacción a RT durante 4 h y se concentró para dar el cloruro de ácido bruto, que se disolvió en THF (3 mL) y se añadió a una solución/suspensión del clorhidrato de amina (2 mmol) y carbonato de potasio (10 mmol) en THF (10 mL). Se calentó bajo reflujo la reacción durante 18 h. Después del enfriamiento, se dividió la mezcla entre agua y EtOAc. Se secó la fase orgánica, se concentró y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-50 % EtOAc/petrol).

Método E4

Se añadió HATU (1.1 mmol) a una solución del ácido (1 mmol) y DIPEA (2.2 mmol) en DMF o THF (2 mL). Se agitó la mezcla a RT y se dejó reposar. Después de 5 minutos, se añadió la amina o el clorhidrato de amina pertinente (1.1 mmol). (En algunos casos, se utilizaron 0.9 mmol de amina o clorhidrato de amina). Cuando se utilizó el clorhidrato de amina, se añadió DBU (1.5 mmol) en esta etapa. Después de 10 minutos, se diluyó la mezcla con EtOAc o DCM (30 mL) y se lavó o bien con HCl (1 M, 20 mL) o con solución saturada de bicarbonato de sodio (20 mL) o agua (20 mL). En algunos casos, se extrajo adicionalmente la fase acuosa con EtOAc o DCM. Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x 20 mL), se secaron y se concentraron. En algunos casos, se realizó purificación posterior mediante cromatografía en sílice (típicamente 0-100 % EtOAc/petrol), cromatografía de fase inversa en sílice C18 (eluyendo típicamente con 5-95 % MeCN/agua) o HPLC preparativa.



Método E5

Etapa (i) Se añadió lentamente trietilamina (1.351 mL, 9.69 mmol) a una mezcla de cloruro de 4-bromobenzoilo (0.851 g, 3.88 mmol) y 4-((fenetilamino)metil)-benzoato de metilo (intermedio B14) (0.870 g, 3.23 mmol) en DCM (20 mL) a RT bajo nitrógeno y se agitó la mezcla durante 18 h. Se diluyó la mezcla con DCM (30 mL), agua (10 mL) y HCl (2 M, 10 mL) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con DCM (30 mL) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (10 mL), se secaron y se concentraron. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-50 %

EtOAc/petrol) para dar 4-((4-bromo-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoato de metilo (1.21 g, 83 %) como un aceite anaranjado pálido.

MS ES⁺: 452, 454

Etapa (ii) Se añadieron fosfato de tripotasio (2 mmol), acetato de paladio(II) (0.1 mmol) y di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfina (0.15 mmol) a una solución de 4-((4-bromo-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoato de metilo (etapa (i) anterior) (1 mmol) y el fenol pertinente (1.2 mmol) en tolueno (5 mL). Se desgasificó la mezcla durante aproximadamente 5 minutos, se purgó con nitrógeno y se calentó térmicamente o bajo irradiación de microondas a 120 °C durante 20 h. Se filtró la mezcla a través de diatomita, se lavó bien con EtOAc. Se concentró el filtrado y se purificó mediante cromatografía en sílice (típicamente 0-100 % EtOAc/petrol) o HPLC preparativa.

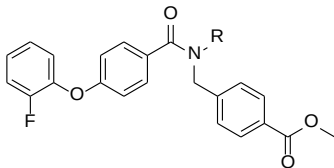
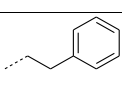
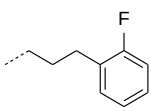
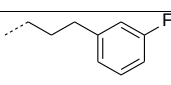
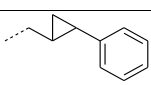
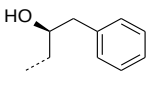
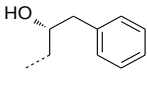
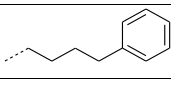


TABLA 2

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
C6	CH ₂ CH ₃	4-((N-etil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E2	MS ES ⁺ : 408
C7	CH ₂ CHF ₂	4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E2	MS ES ⁺ : 444
C8	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : 462
C9	CH ₂ iPr	4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isobutilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 436
C10		4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 434
C11		4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 448
C12		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 450
C13		4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 448
C14		4-((N-(2-ciclobutiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 462

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
C15		4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 470
C16		4-((N-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 488
C17		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	n/a
C18		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-metoxibencil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	n/a
C19		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 484
C20		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 516
C21		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 516
C22		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((trans-2-fenilciclopropil)metil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 510
C23		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoato de (S)-metilo	E4	MS ES ⁺ : 514
C24		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoato de (R)-metilo	E4	MS ES ⁺ : 514
C25		4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-fenilbutil)benzamido)metil)benzoato de	E2	MS ES ⁺ : 512

Intermedio	R	Producto	Método	Datos
		metilo		
C25a	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-fluorofenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 422
C25b	CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-fluorofenoxi)- <i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : n/a
C25c	CH ₂ CF ₂ CH ₃	4-((<i>N</i> -(2,2-difluoropropil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a
C25d		4-((<i>N</i> -butil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 436

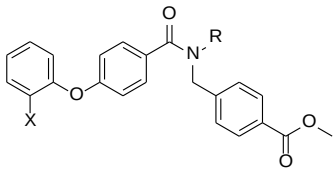
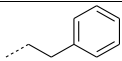
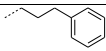
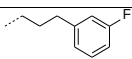
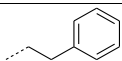


TABLA 3

Intermedio	X	R	Producto	Método	Datos
C26	Me		4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 430
C27	Me		4-((<i>N</i> -(ciclobutilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 444
C28	Me		4-((<i>N</i> -bencil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 466
C29	Me		4-((<i>N</i> -fenetil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 480

Intermedio	X	R	Producto	Método	Datos
C30	CF ₃		4-((<i>N</i> -fenetil-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 534
C31	CN		4-((<i>N</i> -bencil-4-(2-cianofenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 477
C32	OMe	CH ₂ CH ₃	4-((<i>N</i> -etil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E2	MS ES ⁺ : 420
C33	OMe	CH ₂ CHF ₂	4-((<i>N</i> -(2,2-difluoroetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E2	MS ES ⁺ : 456
C34	OMe	CH ₂ iPr	4-((<i>N</i> -isobutil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 448
C35	OMe		4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 446
C36	OMe		4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -(3-fenilpropil)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 510
C37	OMe		4-((<i>N</i> -(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 528
C38	OEt		4-((<i>N</i> -(ciclopropilmetil)-4-(2-etoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 460
C39	Cl		4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 450
C40	Cl		4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -fenetilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 500

Intermedio	X	R	Producto	Método	Datos
C40a	OMe	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40b	OMe	CH ₂ CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-metoxifenoxi)- <i>N</i> -propilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40c	OMe	CH ₂ CF ₂ CH ₃	4-((<i>N</i> -(2,2-difluoropropil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40d	OMe	CH ₂ CH ₂ CF ₃	4-((<i>N</i> -(3,3,3-trifluoropropil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 488
C40e	OMe		4-((<i>N</i> -butil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40f	Me	CH ₂ CF ₃	4-((4-(<i>o</i> -toliloxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40g	Cl	CH ₂ CF ₃	4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a
C40h	Me	CH ₂ CH ₃	4-((<i>N</i> -etil-4-(<i>o</i> -toliloxi)benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40i	Cl	CH ₂ CH ₃	4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -etilbenzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : n/a
C40j	Cl	CH ₂ CHF ₂	4-((4-(2-clorofenoxi)- <i>N</i> -(2,2-difluoroetil)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E3	MS ES ⁺ : n/a

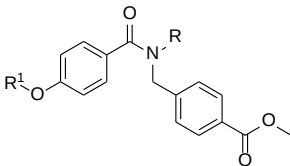
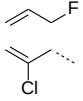
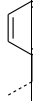
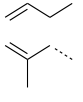
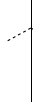
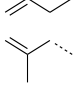
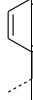
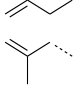
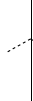
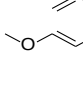
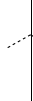
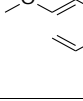
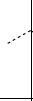
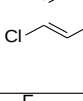
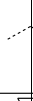
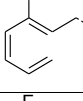
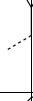
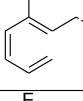
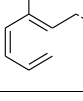
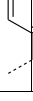
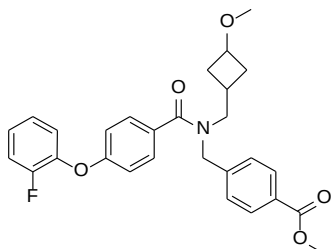


TABLA 4

Intermedio	R ¹	R	Producto	Método	Datos
C41			4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluorofenoxi)-benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 452
C42			4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2,6-difluorofenoxi)-benzamido)metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 466
C43			4-((N-bencil-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 488
C44			4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 448
C45			4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)-benzamido)metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 462
C46			4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 468
C47			4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(2-ciclopropiletil)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 482

Intermedio	R ¹	R	Producto	Método	Datos
C48			4-((N-bencil-4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzamido)metil)-benzoato de metilo	E1	MS ES ⁺ : 504
C49			4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 460
C50			4-((N-bencil-4-(2,6-dimetilfenoxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 480
C51			4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)-benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 494
C52			4-((4-(3-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)-benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 496
C53			4-((4-(4-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)-metil)benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 496
C54			4-((4-(3-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)-benzoato de metilo	E5	MS ES ⁺ : 500
C55			4-((N-(ciclopropilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 448
C56			4-((N-(ciclobutilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 462
C57			4-((N-bencil-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)-metil)benzoato de metilo	E4	MS ES ⁺ : 484

Intermedio C58: 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamido)metil)benzoato de metilo (mezcla de isómeros del anillo *cis* y *trans*)



5 Etapa (i) Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 3-metoxiciclobutancarboxílico (500 mg, 3.84 mmol) y clorhidrato de (4-bromofenil)metanamina (940 mg, 4.23 mmol) para dar N-(4-bromobencil)-3-metoxiciclobutancarboxamida (mezcla de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (880 mg, 77 %).

10 MS ES⁺: 298, 300

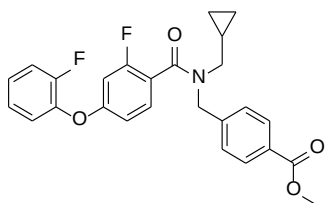
Etapa (ii) Se añadió hidruro de litio y aluminio (solución 1 M en THF, 2.62 mL, 2.62 mmol) a una solución de N-(4-bromobencil)-3-metoxiciclobutancarboxamida de la etapa (i) anterior (780 mg, 2.62 mmol) en THF (20 mL) a RT. Después de agitar durante 18 h, se desactivó la mezcla con solución saturada de decahidrato de sulfato de sodio (5 mL), se filtró y se concentró. Se disolvió el residuo en DCM (50 mL) y se lavó con NaOH (2 M, 50 mL). Se concentró la fase orgánica y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-30 % EtOAc/petrol) para dar N-(4-bromobencil)-1-(3-metoxiciclobutil)metanamina (mezcla de isómeros del anillo *cis* y *trans*) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

20 Etapa (iii) Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A1) (310 mg, 1.337 mmol) y N-(4-bromobencil)-1-(3-metoxiciclobutil)metanamina de la etapa (ii) anterior (380 mg, 1.337 mmol) para dar el compuesto deseado, N-(4-bromobencil)-4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamida (mezcla de isómeros del anillo *cis* y *trans*), junto con el análogo des-bromo correspondiente N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamida (también una mezcla de los isómeros del anillo *cis* y *trans*). Se utilizó este material (mezcla de aproximadamente 1:1 de compuesto bromo:des-bromo, 684 mg en total) en la siguiente etapa sin purificación posterior. MS ES⁺: 498, 500

Etapa (iv) Se desgasificó y se purgó con nitrógeno una solución de acetato de paladio(II) (27.0 mg, 0.120 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (49.7 mg, 0.120 mmol) y *N*-(4-bromobencil)-4-(2-fluorofenoxi)-*N*-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamida de la etapa (iii) anterior (300 mg, 0.602 mmol) en MeOH (5 mL) y DMF (3 mL). Se añadió trietilamina (0.168 mL, 1.204 mmol), se evacuó la mezcla de reacción y se pasó monóxido de carbono a través de la solución. Después de agitar bajo monóxido de carbono a 70 °C durante 18 h, se evaporó la mezcla con MeOH y se disolvió el residuo en DCM (20 mL). Se lavó la fase orgánica con agua (20 mL) y se concentró. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en sílice (0-30 % EtOAc/petrol) para dar el compuesto del título (115 mg, 80 % basado en el material de partida con una pureza del 50 %).

MS ES⁺: 478

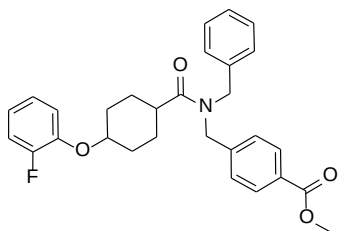
Intermedio C59: 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento EDC descrito en el método E1 anterior a partir de ácido 2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A6) y clorhidrato de 4-((ciclopropilmetilamino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5).

MS ES⁺: 452

Intermedio C60: 4-((*N*-bencil-4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoato de metilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*)



Etapa (i) Se añadió cloruro de 4-toluensulfonilo (18.29 g, 96 mmol) en varias partes a una solución de 4-hidrociclohexancarboxilato de etilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (29.5 g, 90 mmol) en piridina (100 mL) en un baño

de hielo-agua, se agitó la mezcla y se dejó que alcanzara RT. Después de que se disolvió el sólido, se dejó reposar la mezcla. Después de 24 h, se concentró la mezcla y se dividió el residuo entre agua y EtOAc (100 mL cada uno). Se secó la fase orgánica y se concentró para dar 4-(tosiloxi)ciclohexancarboxilato de etilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (bruto, 29.5 g) como un aceite incoloro que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.20-1.30 (m, 3H) 1.44-2.08 (m, 8H) 2.21-2.43 (m, 1H) 2.48 (s, 3H) 4.08-4.20 (m, 2H) 4.40-4.50 y 4.70-4.78 (ambos m, total 1H) 7.28-7.40 (m, 2H) 7.78-7.86 (m, 2H)

Etapa (ii) Se añadió 2-fluorofenol (2.145 mL, 23.25 mmol) a una solución/suspensión de 4-(tosiloxi)ciclohexancarboxilato de etilo a partir de la etapa (i) anterior y carbonato de cesio (7.58 g, 23.25 mmol) en DMF (100 mL) y se agitó la mezcla durante 18 h a 80 °C. Después del enfriamiento, se diluyó la mezcla con EtOAc (200 mL) y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL) y salmuera (100 mL). Se secó y se concentró la fase orgánica, y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-100 % EtOAc/petrol) para dar 4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxilato de etilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (bruto, 3.41 g) que se utilizó sin purificación o caracterización posterior.

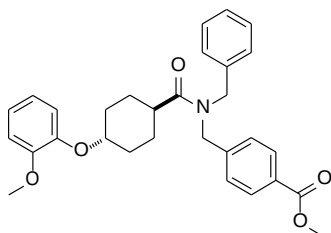
Etapa (iii) Se añadió hidróxido de litio (0.307 g, 12.80 mmol) a una solución de 4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxilato de etilo de la etapa (ii) anterior (bruto, 3.41 g) en 1,4-dioxano (30 mL) y agua (30 mL) y se calentó la mezcla bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 15 minutos. Se concentró la mezcla. Se cargó el residuo en un cartucho de intercambio aniónico. Después de lavar con MeCN, se eluyó el producto con HCl/MeCN 2 M y se concentró para dar ácido 4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (bruto, 1.0 g) como un sólido amarillo pálido, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación posterior.

MS ES^- : 237

Etapa (iv) Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior, a partir de ácido 4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico de la etapa (iii) anterior y clorhidrato de 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo (intermedio B10).

MS ES^+ : 476

Intermedio C61: 4-((*trans*-N-bencil-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoato de metilo



Etapa (i) Se agitó una solución de 4-hidroxiciclohexancarboxilato de etilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (5 g, 29 mmol), 2-metoxifenol (3.96 g, 31.9 mmol), trifenilfosfina (8.38 g, 31.9 mmol) y diazen-1,2-dicarboxilato de *trans*-diisopropilo (DIAD) (6.21 mL, 31.9 mmol) en THF (150 mL) a RT. Se diluyó la mezcla con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio (50 mL) y salmuera (50 mL). Se secó y se concentró la fase orgánica, y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-100 % EtOAc/petrol) para dar 4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxilato de etilo (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (bruto, 4.0 g) que se utilizó sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (ii) Se preparó ácido 4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxílico como se describió para el ácido 4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxílico (intermedio C60, etapa (iii)) utilizando 4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxilato de etilo de la etapa (i) anterior.

MS ES⁺: 249

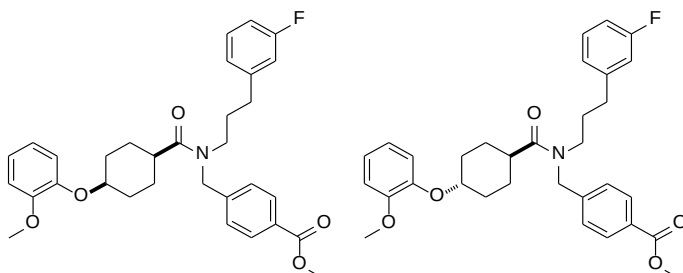
Etapa (iii) Se preparó el compuesto del título utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior, a partir de ácido 4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxílico (etapa (ii) anterior) y clorhidrato de 4-((bencilamino)metil)benzoato de metilo (intermedio B10).

MS ES⁺: 488

Intermedio C62: 4-((*cis*-N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoato de metilo

e

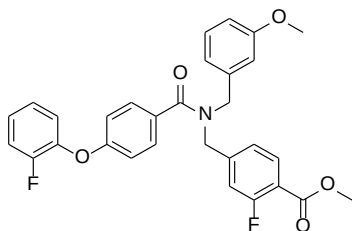
Intermedio C63: 4-((*trans*-N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoato de metilo



Se prepararon los compuestos del título utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior, a partir de ácido 4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxílico (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*) (intermedio C61, etapa (ii)) y clorhidrato de 4-(((3-(3-fluorofenil)propil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B18) y se separaron mediante HPLC preparativa.

MS ES⁺: 534 en ambos casos

Intermedio C64: 2-fluoro-4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoato de metilo



Etapa (i) Se añadió carbonato de potasio (3.70 g, 26.7 mmol) a una solución de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (4 g, 24.3 mmol) en DMF (350 mL). Después de agitar a RT durante 15 minutos, se añadió yodometano (1.66 mL, 26.7 mmol). Se cerró el matraz y se agitó la mezcla a 40 °C durante 2 h. Se concentró la mezcla a presión reducida y se dividió el residuo entre DCM (50 mL) y salmuera (50 mL). Se pasó la fase orgánica a través de sílice y se concentró para dar 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (4.1 g, 94 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.96 (s, 3H) 7.44-7.48 (m, 1H) 7.49-7.53 (m, 1H) 8.01-8.05 (m, 1H)

Etapa (ii) Se añadió níquel Raney (2.0 g) a una solución de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (obtenido como se describió en la etapa (i) anterior) (10.1 g, 61.6 mmol) en ácido acético (200 mL) y agua (100 mL). Se agitó la mezcla a RT bajo

argón a 20 bar. Después de 18 h, se filtró la mezcla a través de tierra de diatomea y se lavó bien con agua (1000 mL). Se extrajo el filtrado con EtOAc (3 × 300 mL). Se secaron y se concentraron las fases orgánicas combinadas, se añadió tolueno para ayudar a eliminar el ácido acético, para dar 2-fluoro-4-(hidroximetil)benzoato de metilo (bruto, 5 6.06 g) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

Etapa (iii) Se disolvió 2-fluoro-4-(hidroximetil)benzoato de metilo (etapa (ii) anterior) (1 g, 5.4 mmol) en cloroformo (40 mL) y THF (5 mL). Se añadió óxido de manganeso(IV) (2.36 g, 27 mmol) y se agitó la mezcla a RT durante 2 h y después a 10 60 °C durante 1 h. Se añadió óxido de manganeso(IV) adicional (2.36 g, 27 mmol) y se continuó calentando a 60 °C. Después de 18 h, se filtró la mezcla a través de tierra de diatomea para dar 2-fluoro-4-formilbenzoato de metilo que se utilizó sin purificación posterior.

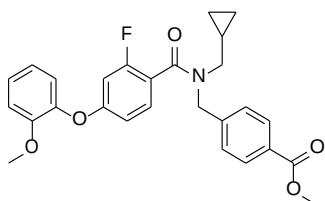
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.95 (s, 3H) 7.58-7.62 (m, 1H) 7.63-7.67 (m, 1H) 8.08-8.12 (m, 1H) 10.04 (s, 1H)

15 Etapa (iv) Se preparó 2-fluoro-4-(((3-metoxibencil)amino)metil)benzoato de metilo utilizando el procedimiento de aminación reductiva descrito en el método R3 anterior a partir de (3-metoxifenil)metanamina y 2-fluoro-4-formilbenzoato de metilo (etapa (iii) anterior).

MS ES⁺: 304

20 Etapa (v) Se añadió cloruro de oxalilo (0.30 mL, 3.51 mmol) a una solución de ácido 4-(2-fluorofenoxi)benzoico (intermedio A1) (746 mg, 2.34 mmol) en DCM (10 mL) a RT. Se añadió DMF (1 gota) y se agitó la mezcla, mientras se dejó que alcanzara RT. Después de 2 h, se concentró la mezcla. Se disolvió el residuo en DCM (5 mL) y se añadió a una solución de 2-fluoro-4-(((3-metoxibencil)amino)metil)benzoato de metilo 25 (etapa (iv) anterior) (708 mg, 23.4 mmol) y trietilamina (0.49 mL, 3.51 mmol). Después de 2 h, se dividió la mezcla entre agua (30 mL) y DCM (30 mL). Se lavó secuencialmente la fase orgánica con solución saturada de carbonato de sodio, ácido cítrico (20 % en agua) y agua, y después se secó y se concentró. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (10-30 % EtOAc/heptano) para dar el compuesto del título que se utilizó en la 30 siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

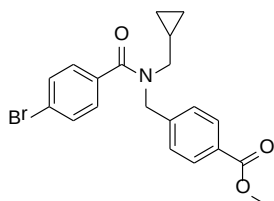
Intermedio C65: 4-((N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento HATU descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 2-fluoro-4-(2-metoxifenoxi)benzoico (intermedio A8) y clorhidrato de 4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5). En este caso, se combinaron el ácido, clorhidrato de amina y DIPEA en DMF primero y por último se añadió HATU.

MS ES⁺: 464

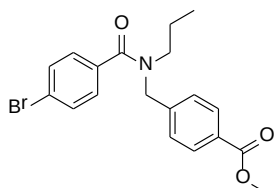
Intermedio C65a: 4-((4-bromo-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando un procedimiento de acoplamiento análogo al descrito en el método E5 anterior, a partir de cloruro de 4-bromobenzoilo y clorhidrato de 4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5).

MS ES⁺: 402, 404

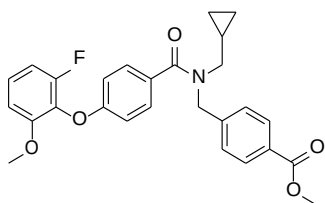
Intermedio C65b: 4-((4-bromo-N-propilbenzamido)methyl)benzoato de metilo



Se preparó utilizando un procedimiento de acoplamiento análogo al descrito en el método E5 anterior, a partir de cloruro de 4-bromobenzoilo y clorhidrato de 4-((propilamino)metil)benzoato de metilo (intermedio B19a).

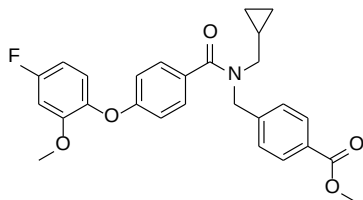
MS ES⁺: 390, 392

Intermedio C66: 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)benzamido)methyl)benzoato de metilo



Se calentó una mezcla de 4-((4-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65a) (300 mg (0.75 mmol), 2-fluoro-6-metoxifenol (212 mg, 1.49 mmol) y óxido de cobre(I) (107 mg, 0.75 mmol) en 2,4,6-trimetilpiridina (3 mL) bajo irradiación de microondas a 220 °C durante 2 h. Se añadió 2-fluoro-6-metoxifenol adicional (212 mg, 1.49 mmol) y se calentó la mezcla bajo irradiación de microondas a 220 °C durante otra 1 h. Se diluyó la mezcla con agua y EtOAc (20 mL de cada uno) y se filtró a través de tierra de diatomea. Se separaron las fases. Se acidificó la fase acuosa a pH ~3 mediante la adición de HCl (2 M) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 mL). Se secaron y se concentraron las fases orgánicas combinadas. Se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (0-60% EtOAc/heptano) para dar 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo (90 mg, 26 %) como una goma incolora. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.12-0.31 (m, 2H) 0.38-0.61 (m, 2H) 0.77-1.15 (m, 1H) 2.99-3.50 (m, 2H) 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H) 4.59-5.09 (m, 2H) 6.68-7.58 (m, 9H) 7.93-8.10 (m, 2H)

Intermedio C67: 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo

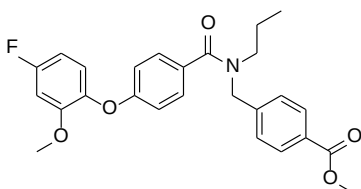


Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66 a partir de 4-((4-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65a) y 4-fluoro-2-metoxifenol, con la diferencia de que se calentó la mezcla bajo irradiación de microondas a 220 °C durante 1 h, no se requirió fenol adicional y se realizaron pequeñas modificaciones al procesamiento y purificación. En este caso, se vertió la mezcla de reacción bruta en HCl (2 M, 30 mL) y se extrajo la mezcla resultante con EtOAc (3 × 50 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una mezcla de NaOH (1 M) y

salmuera (aproximadamente 1:1, total 30 mL), se secaron, se concentraron y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (20-40 % EtOAc/heptano).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.15-0.30 (m, 2H) 0.40-0.59 (m, 2H) 0.78-1.01 (m, 1H) 2.98-3.45 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.64-5.05 (m, 2H) 6.58-7.50 (m, 9H) 7.96-8.10 (m, 2H)

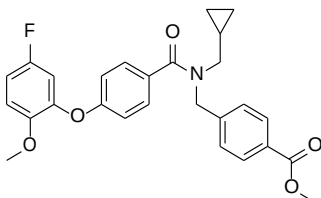
Intermedio C67a: 4-((4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-propilbenzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66, a partir de 4-((4-bromo-N-propilbenzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65b) y 4-fluoro-2-metoxifenol, con la diferencia de que se calentó la mezcla térmicamente a reflujo en aire durante 18 h, se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera (100 mL cada una) y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (10-20 % EtOAc/heptano).

MS ES⁺: 452

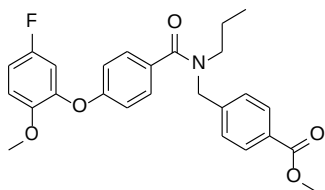
Intermedio C67b: 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66, a partir de 4-((4-bromo-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65a) y 5-fluoro-2-metoxifenol, con la diferencia de que se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M), NaOH (2 M) y salmuera (25 mL cada una).

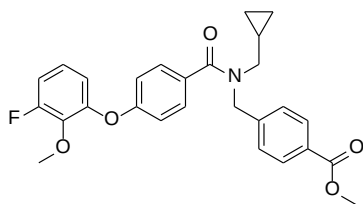
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.10-0.30 (m, 2H) 0.34-0.62 (m, 2H) 0.75-1.20 (m, 1H) 3.00-3.60 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 3.91 (s, 3H) 4.70-5.00 (m, 2H) 6.70-7.01 (m, 5H) 7.20-7.50 (m, 4H) 7.96-8.06 (m, 2H)

Intermedio C67c: 4-((4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-N-propilbenzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66, a partir de 4-((4-bromo-*N*-propilbenzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65b) y 5-fluoro-2-metoxifenol, con la diferencia de que se calentó la mezcla bajo irradiación de microondas a 210 °C durante 4 h, se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera (50 mL cada una) y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (20-50% EtOAc/heptano) y se utilizó el material obtenido en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

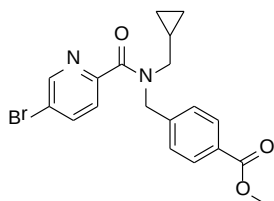
Intermedio C67d: 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66, a partir de 4-((4-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C65a) y 3-fluoro-2-metoxifenol (preparado como se describió en Synthetic Communications, 1985, 15(1), 61-69), con la diferencia de que se calentó la mezcla bajo irradiación de microondas a 210 °C durante 5 h, se lavaron las fases orgánicas combinadas con HCl (1 M), solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera (100 mL cada una) y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa.

MS ES⁺: 464

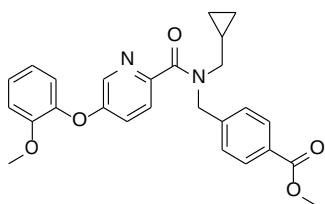
Intermedio C67e: 4-((5-bromo-*N*-(ciclopropilmetil)picolinamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento descrito en el método E4 anterior, a partir de ácido 5-bromopicolínico y clorhidrato de 4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5), utilizando 1.3 eq de HATU y 6 eq de DIPEA.

MS ES⁺: 403, 405

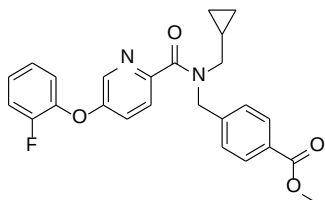
Intermedio C68: 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)picolinamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C66, a partir de 4-((5-bromo-N-(ciclopropilmetil)picolinamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C67e) y 2-metoxifenol, con la diferencia de que se utilizaron 5 eq de fenol y 2.5 eq de óxido de cobre(I), se calentó la mezcla térmicamente a reflujo en aire durante 40 h, se ajustó la fase acuosa a pH ~7 y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (20-40 % EtOAc/heptano).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.10-0.27 (m, 2H) 0.32-0.57 (m, 2H) 0.85-1.35 (m, 1H) 3.27-3.41 (m, 2H) 3.69-3.85 (m, 3H) 3.89 (s, 3H) 4.89-5.05 (m, 2H) 6.87-7.47 (m, 8H) 7.62-7.71 (m, 1H) 7.90-8.06 (m, 2H)

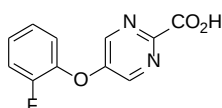
Intermedio C69: 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)picolinamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó como se describió anteriormente para el intermedio C68, a partir de 4-((5-bromo-N-(ciclopropilmetil)picolinamido)metil)benzoato de metilo (intermedio C67e) y 2-fluorofenol, con la diferencia de que se utilizaron 4 eq de fenol, no se filtró la mezcla a través de tierra de diatomea y se purificó el residuo mediante cromatografía en sílice (40% EtOAc/heptano).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.50-0.22 (m, 2H) 0.37-0.52 (m, 2H) 0.95-1.10 (m, 1H) 3.28-3.37 (m, 2H) 3.89 (s, 3H) 4.96 (s, 2H) 7.05-7.40 (m, 7H) 7.64-7.74 (m, 1H) 7.91-8.03 (m, 2H), 8.19-8.34 (m, 1H)

Intermedio C70: ácido 5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxílico



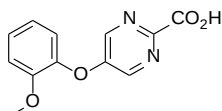
5

Etapa (i) Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 0.258 g, 6.42 mmol) a una solución de 2-fluorofenol (0.492 mL, 5.34 mmol) en piridina (15 mL) en un baño de hielo-agua. Se añadió bromuro de cobre(I) y se calentó la mezcla a 100 °C durante 5 h. Se concentró la mezcla y se trituro el residuo con EtOAc y se purificó mediante cromatografía en sílice (20 % EtOAc/heptano) para dar 5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carbonitrilo (555 mg, 47 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.20-7.40 (m, 4H) 8.46 (s, 2H)

Etapa (ii) Se combinaron 5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carbonitrilo, NaOH (2 M, 10 mL) e IMS (2 mL) y se calentaron a 70 °C durante 18 h. Después de la concentración para extraer el IMS, se añadió HCl (2 M) hasta que el pH fuera 3 y se extrajo la mezcla con DCM (50 mL). Se secó la fase orgánica y se concentró para dar ácido 5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxílico (250 mg, 48 %) como un sólido blanco, que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación o caracterización posterior.

Intermedio C71: ácido 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxílico



20

Etapa (i) Se preparó como en la etapa (i) del intermedio C70 para dar 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carbonitrilo (555 mg, 47 %).

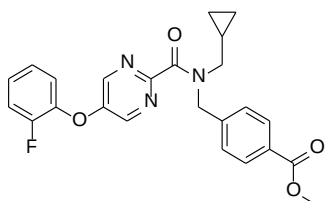
MS ES⁺: 228

Etapa (ii) Se preparó como en la etapa (ii) del intermedio C70, a partir de 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carbonitrilo, para dar ácido 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxílico.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.77 (s, 3H) 7.03-7.07 (m, 2H) 7.15-7.19 (m, 1H) 7.28-7.34 (m, 1H) 8.44 (s, 2H)

Intermedio C72: 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo

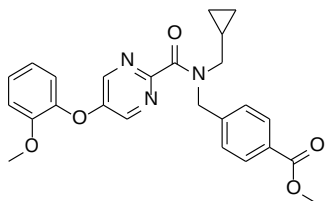
30



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxílico (intermedio C70) y clorhidrato de 4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5).

MS ES⁺: 436

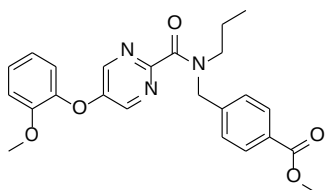
Intermedio C73: 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxílico (intermedio C71) y clorhidrato de 4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (intermedio B5).

MS ES⁺: 448

Intermedio C74: 4-((5-(2-metoxifenoxi)-N-propilpirimidin-2-carboxamido)metil)benzoato de metilo



Se preparó utilizando el procedimiento de acoplamiento descrito en el método E4 anterior a partir de ácido 5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxílico (intermedio C71) y clorhidrato de 4-((propilamino)metil)benzoato de metilo (intermedio B19a).

MS ES⁺: 436

Preparación de ejemplos

Se prepararon compuestos derivados de los intermedios de C6 a C74 anteriores de acuerdo con el método H1 o H2:

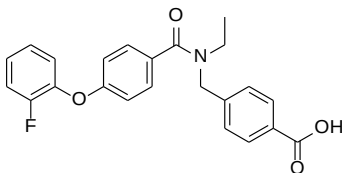
Método H1

Se añadió hidróxido de litio o monohidrato de hidróxido de litio (5 mmol) a una solución del éster pertinente (1 mmol) en agua (2 mL) y THF o 1,4-dioxano (4 mL). En algunos casos, se añadió MeOH además de THF. Se agitó la mezcla, típicamente a RT durante 18 h, a 50 °C durante 4 h o a 100 °C durante 20 minutos. En algunos casos, se diluyó la reacción con NaOH (2 M) y se extrajo con EtOAc o DCM y se acidificó la fase acuosa resultante con HCl (2 M) y se extrajo con EtOAc. En otros casos, se dividió la mezcla bruta entre HCl (2 M) y EtOAc. Se secaron y se concentraron las fases orgánicas combinadas de la extracción de la fase acuosa ácida. En algunos casos, se cargó el residuo en un cartucho de intercambio aniónico. Después del lavado con MeCN, se eluyó el producto con 1 M HCl/MeCN y después se concentró. En algunos casos, se purificó el material obtenido mediante cromatografía de fase inversa sobre sílice C18 (eluido típicamente con 5-95 % MeOH/H₂O con 0.1 % NH₄OH). En algunos casos, se calentó el producto bruto bajo reflujo en HCl (4 M), se dejó enfriar y se filtró. En algunos casos, se recristalizó el producto final, típicamente utilizando uno o más de los siguientes: agua, EtOH, EtOAc, acetato de metilo, éter metil *terc*-butílico, pentano, heptano.

Método H2

Se añadió hidróxido de sodio (2 M, 6 mmol) a una solución del éster pertinente (2 mmol) en THF (3 mL). En algunos casos, se añadió MeOH en lugar o además de THF. Se agitó la mezcla a RT durante 18 h o se calentó bajo irradiación de microondas a 100 °C durante 5 minutos. Se dividió la mezcla entre HCl (1 M) y EtOAc (30 mL cada uno). Se secaron y se concentraron las fases orgánicas. Se cargó el residuo en un cartucho de intercambio aniónico. Después del lavado con MeCN, se eluyó el producto con 4 M HCl/1,4-dioxano y después se concentró.

Ejemplo 1: ácido 4-((N-etil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico

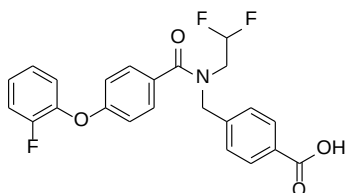


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C6) utilizando el método H1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.84-1.36 (m, 3H) 3.05-3.64 (m, 2H) 4.67 (br s, 2H) 6.73-7.09 (m, 2H) 7.09-7.61 (m, 8H) 7.74-8.05 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 394

Ejemplo 2:ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

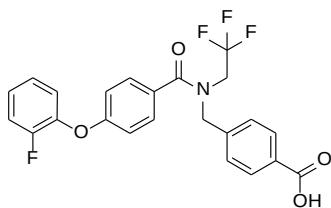


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C7) utilizando el método H1.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 3.57-3.91 (m, 2H) 4.71 (br s, 2H) 5.95-6.52 (m, 1H) 6.82-7.08 (m, 2H) 7.10-7.57 (m, 8H) 7.79-7.98 (m, 2H) 12.93 (br s, 1H)

MS ES⁺: 430

Ejemplo 3:ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)-metil)benzoico

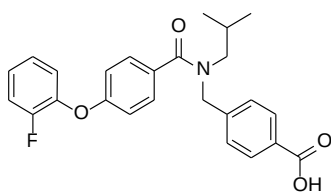


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C8) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.14-4.36 (m, 2H) 4.76 (s, 2H) 6.92-7.10 (m, 2H) 7.16-7.37 (m, 5H) 7.39-7.55 (m, 3H) 7.84-7.99 (m, 2H) 12.94 (br s, 1H)

MS ES⁺: 448

Ejemplo 4:ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isobutilbenzamido)metil)benzoico

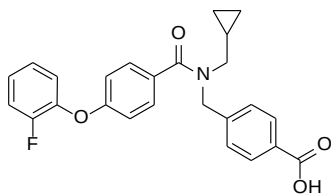


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C9) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.50-1.08 (m, 6H) 1.77-2.17 (m, 1H) 3.00-3.25 (m, 2H) 4.49-4.86 (m, 2H) 6.88-7.13 (m, 2H) 7.13-7.57 (m, 8H) 7.83-8.04 (m, 2H) 12.69-13.02 (m, 1H)

MS ES⁺: 422

5 **Ejemplo 5: ácido** 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

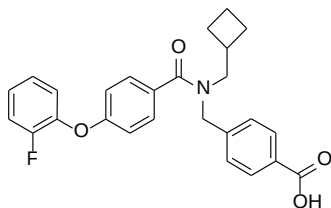


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C10) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.13-0.26 (m, 2H) 0.30-0.50 (m, 2H) 0.75-1.06 (m, 1H) 2.97-3.22 (m, 2H) 4.79 (br s, 2H) 6.88-7.12 (m, 2H) 7.12-7.55 (m, 8H) 7.86-7.97 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES⁺: 420

15 **Ejemplo 6: ácido** 4-((*N*-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

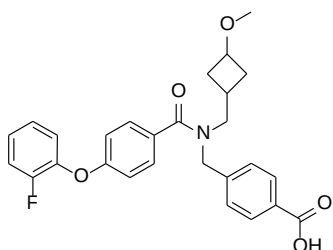


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C11) utilizando el método H1.

20 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 1.37-2.15 (m, 6H) 2.49-2.82 (m, 1H) 3.34-3.58 (m, 2H) 4.60-4.78 (m, 2H) 6.90-7.04 (m, 2H) 7.14-7.29 (m, 5H) 7.33-7.49 (m, 3H) 7.82-8.03 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

Ejemplo 7: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-((3-metoxiciclobutil)metil)-benzamido)metil)benzoico (mezcla de isómeros del anillo *cis* y *trans*)

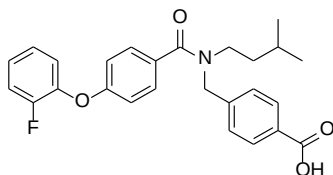


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C58) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.64-2.30 (m, 4H) 3.04 (br s, 3H) 3.16-3.70 (m, 4H) 4.65 (br s, 2H) 6.85-7.14 (m, 2H) 7.14-7.59 (m, 8H) 7.82-8.00 (m, 2H)

MS ES^+ : 464

Ejemplo 8: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico

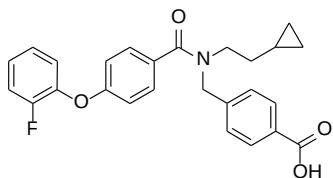


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C12) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.48-1.00 (m, 6H) 1.39 (br s, 3H) 3.21 (br s, 2H) 4.49-4.84 (m, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.17-7.57 (m, 8H) 7.88-7.97 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES^+ : 436

Ejemplo 9: ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico

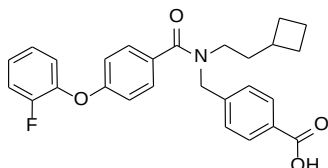


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C13) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm -0.22-0.17 (m, 2H) 0.26-0.51 (m, 2H) 0.52-0.79 (m, 1H) 1.35-1.64 (m, 2H) 3.35-3.63 (m, 2H) 4.58-4.79 (m, 2H) 6.90-7.08 (m, 2H) 7.13-7.34 (m, 5H) 7.37-7.54 (m, 3H) 8.06-8.22 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

Ejemplo 10: ácido 4-((N-(2-ciclobutiletíl)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

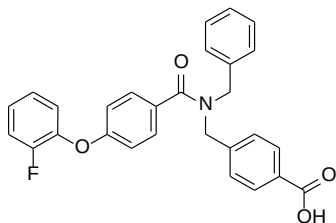


5 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C14) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.24-2.30 (m, 9H) 2.88-3.40 (m, 2H) 4.48-4.82 (m, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.19-7.54 (m, 8H) 7.88-7.96 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 448

10 **Ejemplo 11:** ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico

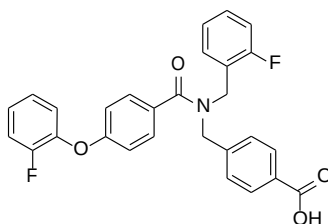


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C15) utilizando el método H1.

15 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.37-4.80 (m, 4H) 6.92-7.06 (m, 2H) 7.11-7.60 (m, 13H) 7.85-7.99 (m, 2H)

MS ES⁺: 456

Ejemplo 12: ácido 4-((N-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

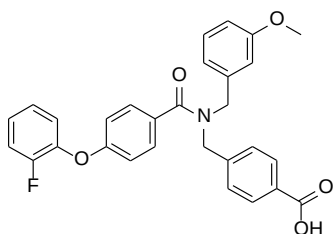


20 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C16) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.45-4.66 (m, 4H) 6.96-7.03 (m, 2H) 7.03-7.45 (m, 10H) 7.45-7.54 (m, 2H) 7.78-7.89 (m, 2H)

MS ES⁺: 474

Ejemplo 13: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)benzamido)-metil)benzoico

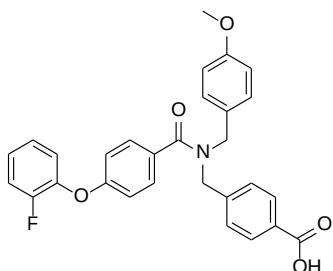


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C17) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.72 (s, 3H) 4.42-4.71 (m, 4H) 6.55-7.10 (m, 5H) 7.16-7.62 (m, 9H) 7.76-7.99 (m, 2H) 12.92 (br s, 1H)

MS ES⁺: 486

Ejemplo 14: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(4-metoxibencil)benzamido)-metil)benzoico

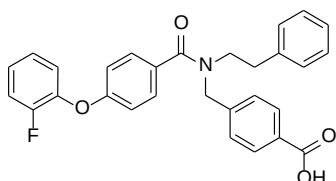


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C18) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.74 (s, 3H) 4.24-4.80 (m, 4H) 6.83-7.65 (m, 14H) 7.84-8.05 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 486

Ejemplo 15: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoico



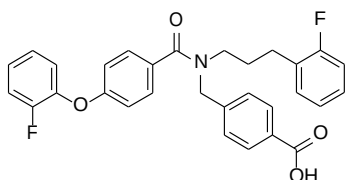
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C19) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.40-3.07 (m, 2H) 3.07-4.11 (m, 2H) 4.11-4.95 (m, 2H) 6.55-7.49 (m, 15H) 7.86-8.05 (m, 2H)

MS ES⁺: 470

Ejemplo 16: ácido
4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)-metil)benzoico

4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)-metil)benzoico



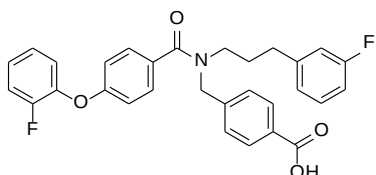
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C20) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.66-1.98 (m, 2H) 2.17-2.80 (m, 2H) 3.05-3.52 (m, 2H) 4.44-4.90 (m, 2H) 6.83-7.55 (m, 14H) 7.85-8.01 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 502

Ejemplo 17: ácido
4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)-metil)benzoico

4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)-metil)benzoico

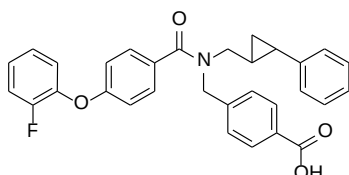


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C21) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.70-1.95 (m, 2H) 2.30-2.40 (m, 2H) 3.30-3.40 (m, 2H) 4.74 (br s, 2H) 6.80-7.56 (m, 14H) 7.87-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 502

Ejemplo 18: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((trans-2-fenilciclopropil)metil)-benzamido)metil)benzoico

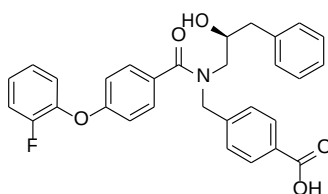


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C22) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂) δ ppm 0.92 (br s, 2H) 1.20-1.35 (m, 1H) 1.52-1.78 (m, 1H) 3.42 (s, 2H) 4.75-4.99 (m, 2H) 6.86-7.10 (m, 4H) 7.10-7.29 (m, 6H) 7.29-7.50 (m, 5H) 8.00-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 496

Ejemplo 19: ácido (S)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico

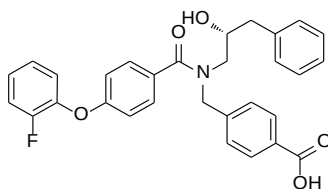


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C23) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.60-2.76 (m, 1H) 2.95-3.30 (m, 2H) 3.88-4.17 (m, 1H) 4.65 (br s, 2H) 4.85-4.97 (m, 1H) 5.00-5.29 (m, 1H) 6.85-7.33 (m, 12H) 7.33-7.50 (m, 3H) 7.79-7.90 (m, 2H)

MS ES⁺: 500

Ejemplo 20: ácido (R)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-benzamido)metil)benzoico



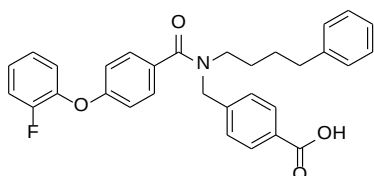
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C24) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.55-2.79 (m, 1H) 2.92-3.40 (m, 2H) 3.83-4.17 (m, 1H) 4.72 (br s, 2H) 4.85-5.05 (m, 1H) 5.06-5.23 (m, 1H) 6.83-7.53 (m, 15H) 7.84-7.97 (m, 2H)

MS ES⁺: 500

5 **Ejemplo 21: ácido**
fenilbutil)- benzamido)metil)benzoico

4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-



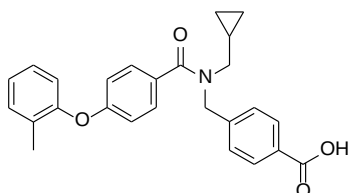
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C25) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.29-1.70 (m, 2H) 2.32-2.84 (m, 2H) 3.10-3.55 (m, 2H) 4.62 (br s, 2H) 6.86-7.46 (m, 15H) 7.77-7.95 (m, 2H) 12.57 (br s, 1H)

MS ES⁺: 498

Ejemplo 22: ácido
toliloxi)benzamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(o-



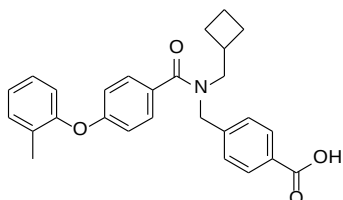
15 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C26) utilizando el método H1.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm -0.25-0.25 (m, 2H) 0.25-0.50 (m, 2H) 0.74-1.11 (m, 1H) 2.13 (s, 3H) 2.87-3.47 (m, 2H) 4.78 (br s, 2H) 6.75-7.62 (m, 10H) 7.83-7.98 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES⁺: 416

Ejemplo 23: ácido
toliloxi)benzamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(o-

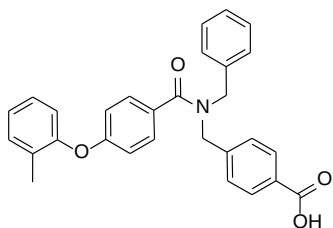


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C27) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.23-1.99 (m, 7H) 2.15 (s, 3H) 2.40-2.74 (m, 2H) 4.65 (br s, 2H) 6.76-7.64 (m, 10H) 7.87-8.02 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 430

Ejemplo 24: ácido 4-((N-bencil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico

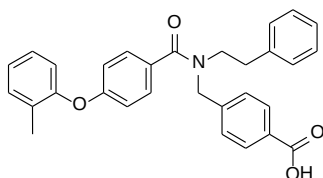


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C28) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.14 (s, 3H) 4.58 (br s, 4H) 6.62-7.04 (m, 3H) 7.07-7.60 (m, 12H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 452

Ejemplo 25: ácido 4-((N-fenetil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico

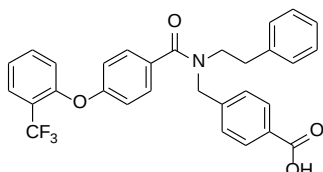


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C29) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 2.15 (br s, 3H) 2.72-2.98 (m, 2H) 3.34-3.59 (m, 2H) 4.43-4.88 (m, 2H) 6.82-7.02 (m, 4H) 7.28 (br s, 11H) 7.88-7.96 (m, 2H)

MS ES $^+$: 466

Ejemplo 26: ácido 4-((N-fenetil-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)benzamido)-metil)benzoico

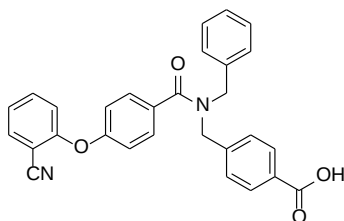


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C30) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.71-2.99 (m, 2H) 3.34-3.59 (m, 2H) 4.43-4.87 (m, 2H) 6.89-7.42 (m, 12H) 7.43-7.54 (m, 1H) 7.64-7.73 (m, 1H) 7.77-7.85 (m, 1H) 7.88-7.98 (m, 2H)

MS ES⁺: 520

Ejemplo 27: ácido 4-((N-bencil-4-(2-cianofenoxi)benzamido)metil)benzoico

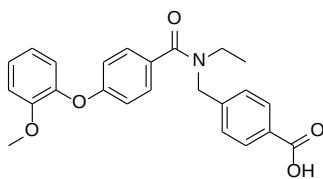


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C31) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 4.40-4.76 (m, 4H) 7.00-7.77 (m, 15H) 7.85-8.00 (m, 2H) 12.97 (br s, 1H)

MS ES⁺: 463

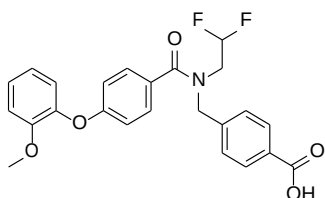
Ejemplo 28: ácido 4-((N-etil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C32) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.01-1.11 (m, 3H) 3.22-3.33 (m, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.68 (br s, 2H) 6.79-6.88 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.40 (br s, 4H) 7.89-7.96 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)
MS ES⁺: 406

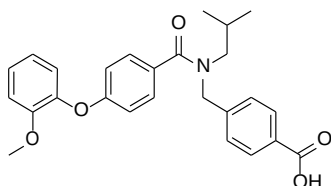
5 **Ejemplo 29: ácido** 4-((*N*-(2,2-difluoroetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)-metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C33) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3.64-3.86 (m, 5H) 4.74 (br s, 2H) 6.07-6.44 (m, 1H) 6.78-6.92 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.07-7.13 (m, 1H) 7.15-7.46 (m, 6H) 7.87-7.97 (m, 2H) 12.93 (br s, 1H)
MS ES⁺: 442

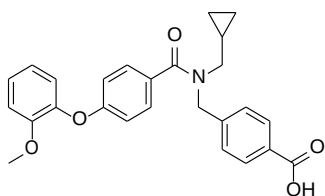
15 **Ejemplo 30: ácido** 4-((*N*-isobutil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C34) utilizando el método H1.

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.58-0.97 (m, 6H) 1.80-2.13 (m, 1H) 3.06-3.19 (m, 2H) 3.72 (s, 3H) 4.68 (s, 2H) 6.77-6.90 (m, 2H) 6.94-7.05 (m, 1H) 7.05-7.13 (m, 1H) 7.16-7.53 (m, 6H) 7.87-7.97 (m, 2H) 12.91 (br s, 1H)
MS ES⁺: 434

Ejemplo 31: ácido 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)-metil)benzoico

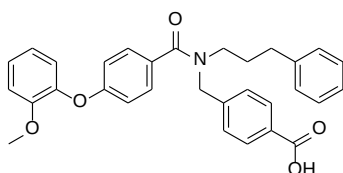


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C35) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ -0.14-0.20 (m, 2H) 0.30-0.44 (m, 2H) 0.81-1.03 (m, 1H) 3.15 (br s, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.79 (br s, 2H) 6.78-6.91 (m, 2H) 6.96-7.03 (m, 1H) 7.08-7.14 (m, 1H) 7.16-7.28 (m, 2H) 7.30-7.50 (m, 4H) 7.87-7.96 (m, 2H) 12.88 (s, 1H)

MS ES⁺: 432

Ejemplo 32: ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(3-fenilpropil)benzamido)-metil)benzoico

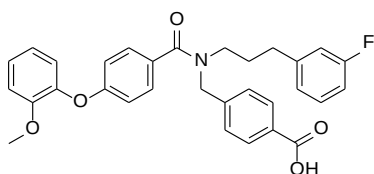


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C36) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.83 (br s, 2H) 2.40 (br s, 2H) 3.22 (br s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.70 (br s, 2H) 6.77-6.82 (m, 2H) 6.95-7.44 (m, 13H) 7.88-7.93 (m, 2H) 12.89 (s, 1H)

MS ES⁺: 496

Ejemplo 33: ácido 4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)-benzamido)metil)benzoico



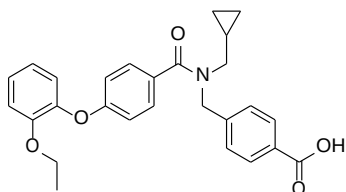
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C37) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.84 (br s, 2H) 2.42 (br s, 2H) 3.21 (br s, 2H) 3.73 (s, 3H) 4.70 (br s, 2H) 6.76-6.82 (m, 2H) 6.83-7.47 (m, 12H) 7.86-7.94 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 514

Ejemplo 34: ácido
benzamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-etoxifenoxi)-



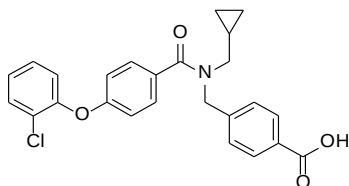
5 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C38) utilizando el método H1.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.24-0.60 (m, 4H) 0.69-1.41 (m, 4H) 2.87-3.31 (m, 2H) 3.80-4.15 (m, 2H) 4.76 (br s, 2H) 6.60-7.57 (m, 10H) 7.75-8.00 (m, 2H) 12.86 (br s, 1H)

10 MS ES⁺: 446

Ejemplo 35: ácido
metil)benzoico

4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)-

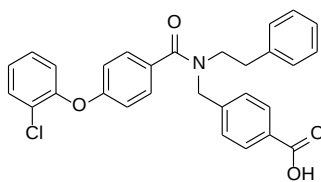


15 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C39) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm ppm -0.30-0.23 (m, 2H) 0.23-0.50 (m, 2H) 0.74-1.12 (m, 1H) 2.81-3.41 (m, 2H) 4.79 (br s, 2H) 6.86-7.04 (m, 2H) 7.12-7.66 (m, 8H) 7.84-7.97 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES⁺: 436

20 **Ejemplo 36:** ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico

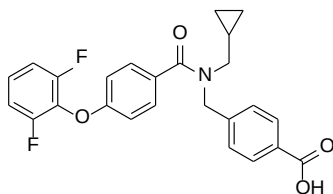


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.72-2.95 (m, 2H) 3.35-3.60 (m, 2H) 4.41-4.88 (m, 2H) 6.88-7.01 (m, 3H) 7.14-7.54 (m, 11H) 7.58-7.66 (m, 1H) 7.87-7.98 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES⁺: 486

5 **Ejemplo 37:** ácido 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

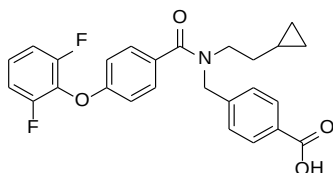


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C41) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.00 (br s, 2H) 0.38 (br s, 2H) 0.92 (br s, 1H) 3.12 (br s, 2H) 4.80 (br s, 2H) 7.01 (br s, 2H) 7.24-7.56 (m, 7H) 7.84-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 438

Ejemplo 38: ácido 4-((*N*-(2-ciclopropiletil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico

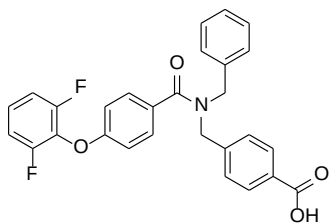


15 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C42) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.27-0.10 (m, 2H) 0.18-0.75 (m, 3H) 1.25-1.57 (m, 2H) 3.14-3.47 (m, 2H) 4.52-4.81 (m, 2H) 6.87-7.11 (m, 2H) 7.22-7.56 (m, 7H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)

MS ES⁺: 452

Ejemplo 39: ácido 4-((*N*-bencil-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C43) utilizando el método H1.

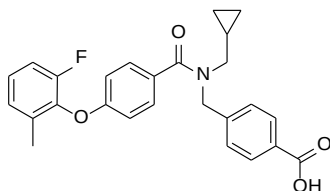
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 4.40-4.68 (m, 4H) 6.95-7.04 (m, 2H) 7.11-7.44 (m,

10H) 7.45-7.55 (m, 2H) 7.86-7.94 (m, 2H)

MS ES^+ : 474

Ejemplo 40: ácido
benzamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)-



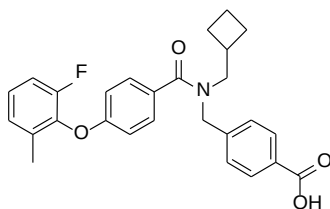
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C44) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm -0.16-0.24 (m, 2H) 0.26-0.48 (m, 2H) 0.77-1.08 (m, 1H) 2.15 (s, 3H) 2.94-3.32 (m, 2H) 4.78 (br s, 2H) 6.88 (br s, 2H) 7.09-7.28 (m, 3H) 7.42 (br s, 4H) 7.85-7.96 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES^+ : 434

Ejemplo 41: ácido
metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico

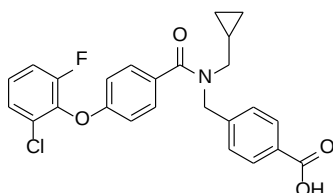
4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluoro-6-



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C45) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.36-2.01 (m, 6H) 2.16 (s, 3H) 3.22-3.42 (m, 3H) 4.64 (br s, 2H) 6.80-6.95 (m, 2H) 7.17-7.29 (m, 3H) 7.32-7.56 (m, 4H) 7.81-8.02 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)
MS ES⁺: 448

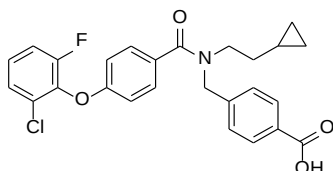
5 **Ejemplo 42:** ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-*N*-(ciclopropilmetil)-benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C46) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.00 (br s, 2H) 0.38 (br s, 2H) 0.93 (br s, 1H) 3.13 (br s, 2H) 4.80 (br s, 2H) 6.95 (br s, 2H) 7.24-7.60 (m, 7H) 7.86-7.99 (m, 2H) 12.88 (br s, 1H)
MS ES⁺: 454

Ejemplo 43: ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-*N*-(2-ciclopropiletil)-benzamido)metil)benzoico

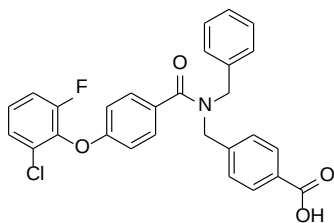


15 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C47) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.29-0.77 (m, 5H) 1.23-1.57 (m, 2H) 3.15-3.52 (m, 2H) 4.49-4.84 (m, 2H) 6.95 (m, 2H) 7.21-7.57 (m, 7H) 7.89-7.96 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

20 MS ES⁺: 468

Ejemplo 44: ácido 4-((*N*-bencil-4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzamido)-metil)benzoico



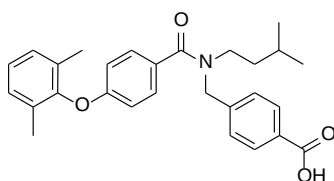
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C48) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.39-4.70 (m, 4H) 6.87-6.99 (m, 2H) 7.08-7.59 (m, 12H) 7.86-7.95 (m, 2H) 12.97 (br s, 1H)

MS ES⁺: 490

Ejemplo 45: ácido
isopentilbenzamido)metil)benzoico

4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-*N*-



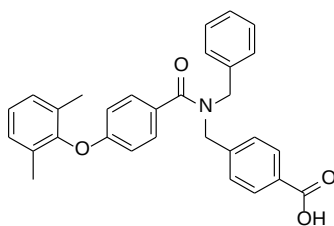
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C49) utilizando el método H2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.39-1.61 (m, 9H) 2.06 (s, 6H) 2.75-3.48 (m, 2H) 4.47-4.86 (m, 2H) 6.62-6.89 (m, 2H) 7.05-7.25 (m, 3H) 7.25-7.58 (m, 4H) 7.85-8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES⁺: 446

Ejemplo 46: ácido
dimetilfenoxi)benzamido)metil)benzoico

4-((*N*-bencil-4-(2,6-



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C50) utilizando el método H2.

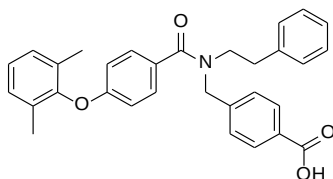
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.04 (s, 6H) 4.35-4.79 (m, 4H) 6.68-6.87 (m, 2H) 7.02-7.58 (m, 12H) 7.82-8.02 (m, 2H) 12.89 (br s, 1H)

MS ES⁺: 466

Ejemplo 47: ácido

4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-*N*-

fenetilbenzamido)metil)benzoico

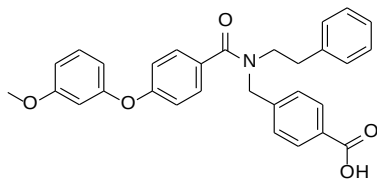


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C51) utilizando el método H2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.07 (s, 6H) 2.62-3.04 (m, 2H) 3.10-3.70 (m, 2H) 4.35-4.98 (m, 2H) 6.65-7.63 (m, 14H) 7.85-8.03 (m, 2H)

MS ES⁺: 480

Ejemplo 48: ácido 4-((4-(3-metoxifenoxi)-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoico

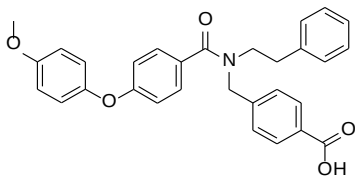


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C52) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.72-2.95 (m, 2H) 3.35-3.61 (m, 2H) 3.74 (s, 3H) 4.40-4.88 (m, 2H) 6.54-6.66 (m, 2H) 6.72-6.80 (m, 1H) 6.90-7.11 (m, 3H) 7.13-7.57 (m, 9H) 7.86-8.01 (m, 2H) 12.87 (br s, 1H)

MS ES⁺: 482

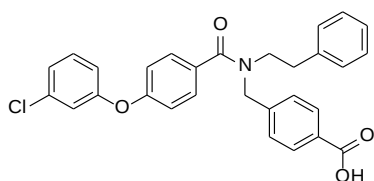
Ejemplo 49: ácido 4-((4-(4-metoxifenoxi)-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C53) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.70-2.96 (m, 2H) 3.35-3.57 (m, 2H) 3.76 (s, 3H) 4.40-4.87 (m, 2H) 6.85-7.56 (m, 15H) 7.85-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)
MS ES⁺: 482

Ejemplo 50: ácido 4-((4-(3-clorofenoxi)-*N*-fenetilbenzamido)metil)benzoico

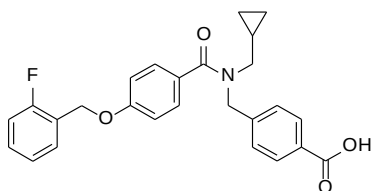


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C54) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.73-2.98 (m, 2H) 3.36-3.62 (m, 2H) 4.42-4.90 (m, 2H) 6.87-7.57 (m, 15H) 7.93 (br s, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 486

Ejemplo 51: ácido 4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico

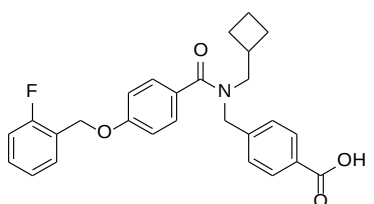


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C55) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm ppm -0.22-0.25 (m, 2H) 0.26-0.47 (m, 2H) 0.77-1.08 (m, 1H) 2.73-3.45 (m, 2H) 4.77 (br s, 2H) 5.15 (s, 2H) 6.98-7.63 (m, 10H) 7.85-7.97 (m, 2H) 12.84 (br s, 1H)

MS ES⁺: 434

Ejemplo 52: ácido 4-((*N*-(ciclobutilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico

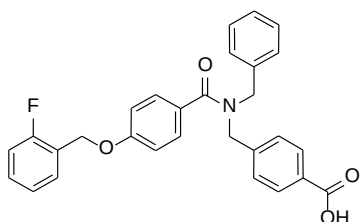


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C56) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 1.20-2.20 (m, 7H) 2.26-2.74 (m, 2H) 4.64 (s, 2H) 5.18 (s, 2H) 6.97-7.66 (m, 10H) 7.83-8.07 (m, 2H) 12.81 (br s, 1H)

5 MS ES $^+$: 448

Ejemplo 53: ácido **4-((N-bencil-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico**

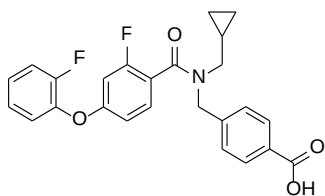


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C57) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 4.56 (br s, 4H) 5.16 (s, 2H) 7.00-7.61 (m, 15H) 7.87-7.99 (m, 2H) 12.92 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 470

Ejemplo 54: ácido **4-((N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico**

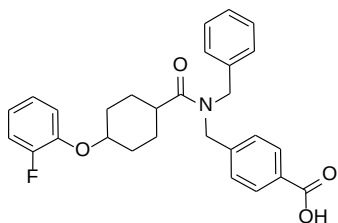


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C59) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm -0.06-0.28 (m, 2H) 0.31-0.52 (m, 2H) 0.73-1.15 (m, 1H) 2.99-3.41 (m, 2H) 4.55-4.97 (m, 2H) 6.73-7.07 (m, 2H) 7.25-7.56 (m, 7H) 7.86-8.02 (m, 2H) 12.91 (br s, 1H)

MS ES $^+$: 438

Ejemplo 55: ácido **4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico** (mezcla aproximadamente 1:1 de isómeros del anillo *cis* y *trans*)

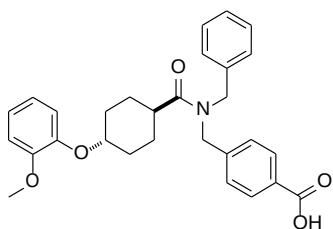


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C60) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.27-2.13 (m, 8H) 2.61-2.86 (m, 1H) 4.00-4.40 (m, 1H) 4.45-4.73 (m, 4H) 6.88-7.00 (m, 1H) 7.05-7.44 (m, 10H) 7.85-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)
MS ES⁺: 462

Ejemplo 56: ácido
metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico

trans-4-((*N*-bencil-4-(2-



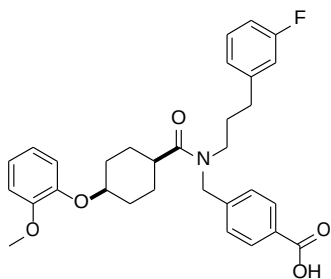
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C61) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.10-2.11 (m, 8H) 2.57-2.78 (m, 1H) 3.73 (s, 3H) 4.11-4.25 (m, 1H) 4.46-4.74 (m, 4H) 6.81-7.04 (m, 4H) 7.15-7.44 (m, 7H) 7.86-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 474

Ejemplo 57: ácido
metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico

cis-4-((*N*-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-

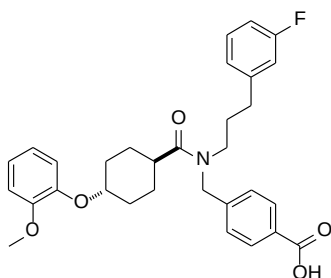


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C62) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.34-1.98 (m, 10H) 2.39-2.66 (m, 3H) 3.15-3.40 (m, 2H) 3.71-3.87 (m, 3H) 4.37-4.51 (m, 1H) 4.52-4.78 (m, 2H) 6.79-7.12 (m, 7H) 7.19-7.39 (m, 3H) 7.82-8.01 (m, 2H) 12.80 (br s, 1H)

MS ES⁺: 520

Ejemplo 58: ácido *trans*-4-((*N*-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico

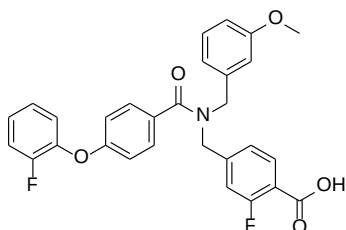


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C63) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm 1.19-2.13 (m, 10H) 2.36-2.65 (m, 3H) 3.15-3.49 (m, 2H) 3.67-3.81 (m, 3H) 4.09-4.24 (m, 1H) 4.51-4.78 (m, 2H) 6.79-7.10 (m, 7H) 7.18-7.40 (m, 3H) 7.81-8.00 (m, 2H) 12.86 (br s, 1H)

MS ES⁺: 520

Ejemplo 59: ácido 2-fluoro-4-((4-(2-fluorofenoxi)-*N*-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico

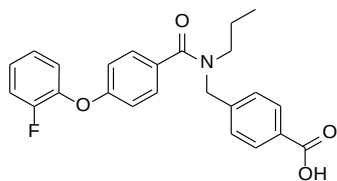


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C64) utilizando el método H1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (s, 3H) 4.34-4.91 (m, 4H) 6.57-7.34 (m, 12H) 7.34-7.61 (m, 2H) 7.90-8.07 (m, 1H)

MS ES⁺: 504

Ejemplo 60: ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-propilbenzamido)metil)benzoico

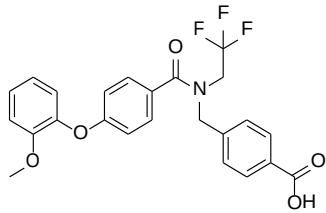


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C25a) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65-1.06 (m, 3H) 1.48-1.79 (m, 2H) 3.11-3.52 (m, 2H), 4.56-4.85 (m, 2H) 6.87-7.52 (m, 10H) 8.06-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 408

Ejemplo 61: ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico

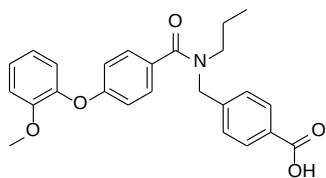


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40a) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.79 (s, 3H) 3.84-4.12 (m, 2H) 4.77-4.95 (m, 2H) 6.85-7.47 (m, 10H) 8.03-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 460

Ejemplo 62: ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-propilbenzamido)metil)benzoico



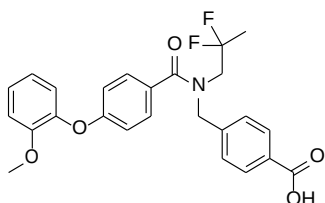
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40b) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65-1.05 (m, 3H) 1.41-1.78 (m, 2H) 3.12-3.52 (m, 2H), 3.80 (s, 3H) 4.55-4.87 (m, 2H) 6.81-7.51 (m, 10H) 8.04-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 420

Ejemplo 63: ácido
benzamido)metil)benzoico

4-((N-(2,2-difluoropropil)-4-(2-metoxifenoxi)-



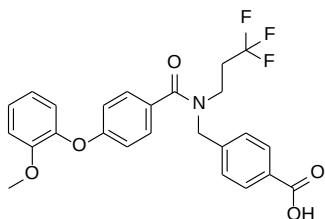
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40c) utilizando el
5 método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.32-1.84 (m, 3H) 3.45-4.02 (m, 5H) 4.65-5.06 (m, 2H)
6.79-7.50 (m, 10H) 7.99-8.15 (m, 2H)

MS ES⁺: 456

Ejemplo 64: ácido
benzamido)metil)benzoico

4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(3,3,3-trifluoropropil)-

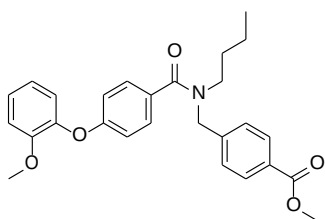


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40d) utilizando el
método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.35-2.67 (m, 2H) 3.50-3.69 (m, 5H) 4.58-4.81 (m, 2H)
15 6.80-7.48 (m, 10H) 8.06-8.14 (m, 2H)

MS ES⁺: 474

Ejemplo 65: ácido 4-((N-butil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40e) utilizando el
20 método H1.

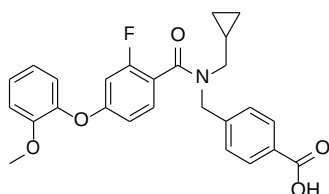
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.67-1.01 (m, 3H) 1.01-1.74 (m, 4H) 3.11-3.56 (m, 2H) 4.56-4.90 (m, 2H) 6.80-7.58 (m, 10H) 8.03-8.14 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

Ejemplo 66: ácido

4-((N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-

metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C65) utilizando el método H1.

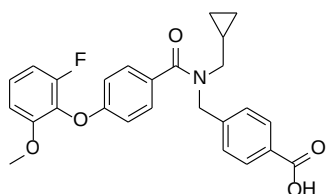
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm -0.06-0.29 (m, 2H) 0.30-0.53 (m, 2H) 0.78-1.16 (m, 1H) 2.98-3.45 (m, 2H) 3.77 (s, 3H) 4.57-4.98 (m, 2H) 6.59-6.87 (m, 2H) 6.98-7.51 (m, 7H) 7.84-8.00 (m, 2H) 12.90 (br s, 1H)

MS ES⁺: 450

Ejemplo 67: ácido

4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-

metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C66) utilizando el método H1.

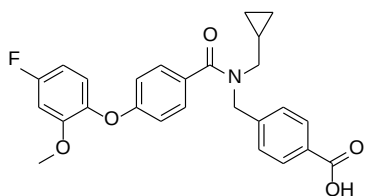
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.10-0.28 (m, 2H) 0.37-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 2.98-3.50 (m, 2H) 3.79 (s, 3H) 4.68-5.05 (m, 2H) 6.69-7.50 (m, 9H) 8.02-8.11 (m, 2H)

MS ES⁺: 450

Ejemplo 68: ácido

4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(4-fluoro-2-

metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C67) utilizando el método H1.

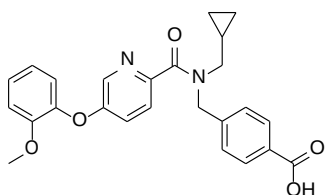
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.09-0.29 (m, 2H) 0.44-0.58 (m, 2H) 0.78-1.17 (m, 1H)

3.01-3.55 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.70-5.05 (m, 2H) 6.70-7.52 (m, 9H) 8.03-8.12 (m, 2H)

MS ES^+ : 450

Ejemplo 69: ácido
picolinamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)-



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C68) utilizando el método H1.

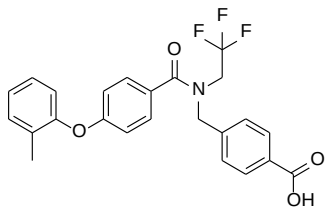
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm -0.08-0.68 (m, 4H) 0.85-1.33 (m, 1H) 3.16-3.56 (m, 2H)

3.61-4.04 (m, 3H) 4.78-5.19 (m, 2H) 6.80-8.55 (m, 11H)

MS ES^+ : 433

Ejemplo 70: ácido
(2,2,2- trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico

4-((4-(o-toliloxi)-N-



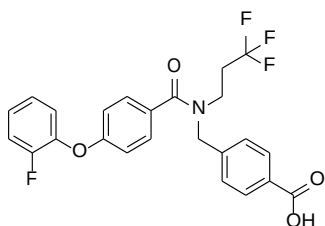
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40f) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2.18 (s, 3H) 4.02 (br s, 2H) 4.85 (br s, 2H) 6.81-7.58 (m, 10H) 8.00-8.20 (m, 2H)

MS ES^+ : 444

Ejemplo 71: ácido
trifluoropropil)benzamido)metil)benzoico

4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3,3,3-



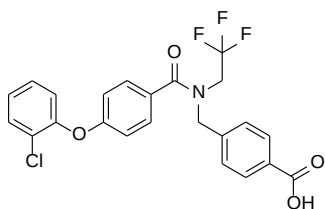
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C25b) utilizando el
 5 método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.35-2.65 (m, 2H) 3.53-3.68 (m, 2H) 4.60-4.78 (m, 2H)
 6.88-7.45 (m, 10H) 8.06-8.13 (m, 2H)

MS ES⁺: 462

Ejemplo 72: ácido
trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico

4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(2,2,2-

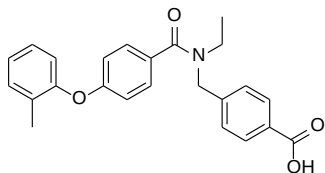


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40g) utilizando el
 método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.81-4.18 (m, 2H) 4.84 (br s, 2H) 6.88-7.57 (m, 10H)
 15 8.01-8.16 (m, 2H)

MS ES⁺: 464

Ejemplo 73: ácido 4-((N-etil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico



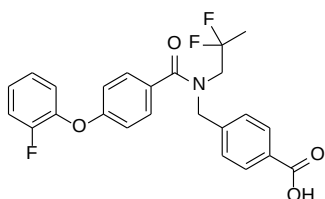
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40h) utilizando el
 20 método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92-1.12 (m, 3H) 2.11 (s, 3H) 3.08-3.40 (m, 2H)
 4.46-4.78 (m, 2H) 6.74-7.50 (m, 10H) 7.82-7.93 (m, 2H)

MS ES⁺: 390

Ejemplo 74: ácido 4-((N-(2,2-difluoropropil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico

4-((N-(2,2-difluoropropil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico

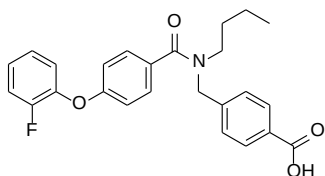


5 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C25c) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.24-1.92 (m, 3H) 3.36-4.08 (m, 2H) 4.57-5.13 (m, 2H) 6.79-7.58 (m, 10H) 7.90-8.20 (m, 2H)

MS ES⁺: 444

10 **Ejemplo 75: ácido 4-((N-butil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico**



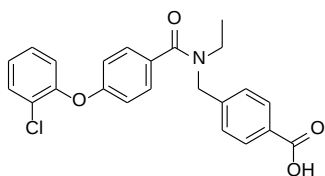
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C25d) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.66-1.77 (m, 7H) 3.08-3.57 (m, 2H) 4.49-4.93 (m, 2H) 6.81-7.57 (m, 10H) 8.04-8.18 (m, 2H)

15

MS ES⁺: 422

Ejemplo 76: ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-etilbenzamido)metil)benzoico



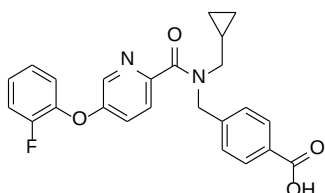
20 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40i) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.78-1.23 (m, 3H) 2.98-3.65 (m, 2H) 4.40-4.82 (m, 2H) 6.70-7.70 (m, 10H) 7.77-8.01 (m, 2H)

MS ES⁺: 410

Ejemplo 77: ácido
4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)picolinamido)metil)benzoico

4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)picolinamido)metil)benzoico



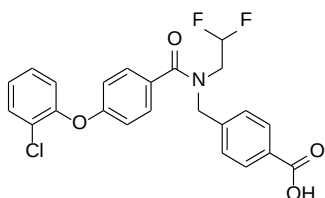
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C69) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm -0.06-0.25 (m, 2H) 0.38-0.56 (m, 2H) 0.77-1.33 (m, 1H) 3.27-3.40 (m, 2H) 4.99 (s, 2H) 7.07-8.44 (m, 11H)

MS ES⁺: 421

Ejemplo 78: ácido
4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(2,2-difluoroetil)benzamido)metil)benzoico

4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(2,2-difluoroetil)benzamido)metil)benzoico



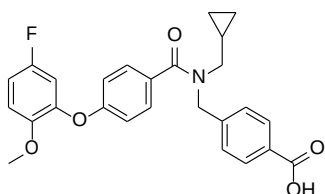
Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C40j) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.59-3.81 (m, 2H) 4.80 (br s, 2H) 5.05-6.40 (m, 1H) 6.81-7.53 (m, 10H) 8.04-8.17 (m, 2H)

MS ES⁺: 446

Ejemplo 79: ácido
4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico

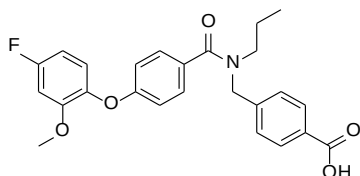
4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C67b) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ -0.12-0.32 (m, 2H) 0.41-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 3.02-3.52 (m, 2H) 3.78 (s, 3H) 4.68-5.08 (m, 2H) 6.69-7.08 (m, 5H) 7.19-7.58 (m, 4H) 8.04-8.12 (m, 2H)
MS ES⁺: 450

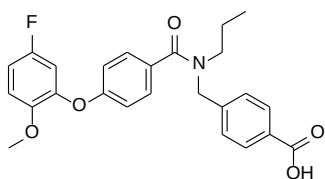
5 **Ejemplo 80: ácido** **4-((4-(4-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-propilbenzamido)metil)benzoico**



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C67a) utilizando el método H1.

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65-1.08 (m, 3H) 1.47-1.74 (m, 2H) 3.10-3.50 (m, 2H), 3.77 (s, 3H) 4.55-4.98 (m, 2H) 6.58-7.58 (m, 9H) 7.90-8.23 (m, 2H)
MS ES⁺: 438

Ejemplo 81: ácido **4-((4-(5-fluoro-2-metoxifenoxi)-*N*-propilbenzamido)metil)benzoico**

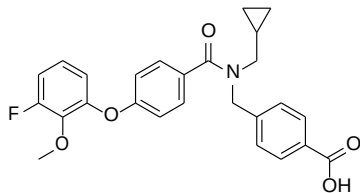


15 Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C67c) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.65-1.12 (m, 3H) 1.40-1.84 (m, 2H) 3.03-3.58 (m, 2H), 3.78 (s, 3H) 4.48-5.01 (m, 2H) 6.67-7.12 (m, 5H) 7.20-7.67 (m, 4H) 8.00-8.22 (m, 2H)

20 MS ES⁺: 438

Ejemplo 82: ácido **4-((*N*-(ciclopropilmetil)-4-(3-fluoro-2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico**

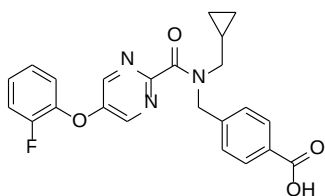


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C67d) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.09-0.27 (m, 2H) 0.42-0.58 (m, 2H) 0.78-1.15 (m, 1H) 3.03-3.55 (m, 2H) 3.86 (s, 3H) 4.70-5.08 (m, 2H) 6.72-6.87 (m, 1H) 6.87-7.08 (m, 4H) 7.22-7.58 (m, 4H) 8.03-8.12 (m, 2H)

MS ES⁺: 450

Ejemplo 83: ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-fluorofenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico

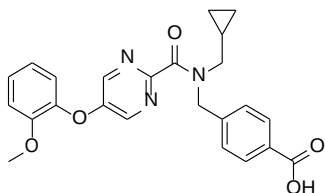


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C72) utilizando el método H1.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ -0.06-0.20 (m, 2H) 0.38-0.57 (m, 2H) 0.91-1.14 (m, 1H) 3.01-3.43 (m, 2H) 4.64-5.06 (m, 2H), 7.12-7.33 (m, 4H) 7.40-7.53 (m, 2H) 8.01-8.10 (m, 2H) 8.38-8.57 (m, 2H)

MS ES⁺: 422

Ejemplo 84: ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-5-(2-metoxifenoxi)pirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico

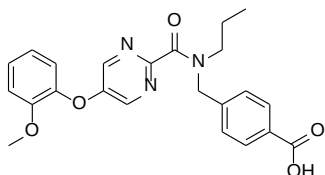


Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C73) utilizando el método H1.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -0.12-0.20 (m, 2H) 0.26-0.42 (m, 2H) 0.76-1.12 (m, 1H) 2.82-3.30 (m, 2H) 3.68-3.76 (m, 3H) 4.35-4.79 (m, 2H), 6.95-7.34 (m, 6H) 7.69-7.82 (m, 2H) 8.39-8.49 (m, 2H)

MS ES⁺: 434

Ejemplo 85: ácido 4-((5-(2-metoxifenoxi)-N-propilpirimidin-2-carboxamido)metil)benzoico



Se preparó a partir del éster de metilo parental (intermedio C74) utilizando el método H1.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.63-0.99 (m, 3H) 1.48-1.77 (m, 2H) 3.03-3.50 (m, 2H),
 3.71-3.86 (m, 3H) 4.49-4.93 (m, 2H) 6.93-7.53 (m, 6H) 7.96-8.14 (m, 2H) 8.28-8.52

MS ES⁺: 422

3. Eficacia biológica de los compuestos de la invención

Ensayo del receptor LPA5 *in vitro*

La interacción del receptor LPA5 con su ligando, ácido oleoil-L-α-lisofosfatídico (LPA), produce la liberación de los almacenamientos intracelulares de calcio al citoplasma mediada por un aumento impulsado por Gq de los niveles de inositol trifosfato (IP3). Gq es una subunidad de proteína G heterotrimérica que activa la fosfolipasa C.

Se evaluó la capacidad de los compuestos de prueba de evitar la liberación intracelular impulsada por LPA del calcio almacenado de las células RH7777 que expresan receptores LPA5 humanos mediante la estimulación de las células con LPA en presencia de varios compuestos de prueba para medir el antagonismo de los compuestos de prueba, es decir, la actividad *in vitro*.

Se dispensaron aproximadamente 10,000 células en medio de cultivo normal (medio esencial mínimo, suero fetal bovino al 10 %) por pocillo de ensayo en una placa de 384 pocillos negra de fondo transparente recubierta con poli-D-lisina (Corning). Se dejó reposar las células durante treinta minutos a temperatura ambiente antes de la incubación durante la noche a 37 °C, CO₂ al 5 %. Dieciséis a veinte horas después de la dispensación, se cargaron las células con una tinta fluorescente sensible al calcio mediante el reemplazo del medio de cultivo por amortiguador de ensayo (1 x solución salina amortiguadora Hanks, 25 mM HEPES, 0.1 % p/v BSA sin ácido graso (albúmina de suero bovino), pH 7.4) que contenía 1.25 mM probenecid y 1 x reactivo de calcio 5 (Molecular Devices). Se incubaron las células a 37 °C durante una hora para permitir la absorción de la tinta.

Para evaluar la actividad antagonista, se añadieron compuestos de prueba a un intervalo de concentración final de entre 0.32 nM - 10 μM (diluido en amortiguador de ensayo) a los pocillos de ensayo y se dejaron incubar durante quince minutos. Después de la incubación con los compuestos de prueba, se colocó la placa de ensayo en un

sistema FLIPR Tetra (Molecular Devices) y se añadió LPA (diluido en amortiguador de ensayo) para dar una concentración final equivalente a su EC₉₀ determinado contra el receptor LPA5. Se determinaron los cambios dependientes del ligando en los niveles de calcio intracelular mediante la medición de los cambios en la fluorescencia de la tinta

5 sobre 515-575 nM después de excitación sobre 470-495 nM. Las lecturas de los pocillos de control que no contenían los compuestos de prueba permitieron la realización de gráficas de las curvas de porcentaje de inhibición utilizando un algoritmo de ajuste de curva de 4 parámetros y se calcularon los valores de IC₅₀ para cada compuesto.

Resultados

N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)	N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)
		1	840
2	690	3	43
4	63	5	16
6	24	7	31
8	32	9	15
10	48	11	6
12	9	13	3
14	2	15	120
16	1	17	1
18	2	19	9
20	40	21	11
22	24	23	44
24	7	25	29
26	260	27	200
28	45	29	43
30	12	31	5
32	0.4	33	0.4
34	460	35	7
36	24	37	28
38	140	39	11
40	31	41	89
42	17	43	58
44	11	45	99
46	17	47	11
48	3300	49	4600

N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)	N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)
50	3600	51	53
52	370	53	58
54	26	55	690
56	180	57	410
58	32	59	6
60	60	61	8
62	9	63	10
64	7	65	4
66	5	67	5
68	10	69	8
70	140	71	83
72	42	73	890
74	98	75	22
76	140	77	74
78	170	79	68
80	45	83	350
84	91	85	120

Modelo inflamatorio *in vivo* inducido por pirofosfato de farnesilo

El pirofosfato de farnesilo (FPP) es un ligando endógeno para el receptor LPA5, con un EC₅₀ *in-vitro* informado de 49 nM y una selectividad 3 veces mayor que otros receptores LPA (Williams y col. (2009), "Unique Ligand Selectivity of the GPR92/LPA5 Lysophosphatidate Receptor Indicates Role in Human Platelet Activation", J Biol Chem., 284(25):17304–17319). El modelo de hiperalgesia inducida por FPP es un modelo de rata farmacodinámico que comprende inducir dolor mediante la inyección de FPP, un agonista del receptor LPA5, en la superficie plantar de las patas traseras. El pretratamiento con un antagonista del receptor de LPA5 impide la hiperalgesia inducida por FPP.

En ratas macho adultas, se tomaron mediciones de referencia mediante la evaluación del umbral de retiro a un estímulo de presión doloroso aplicado a las patas traseras de acuerdo con el método Randall-Selitto (Randall y Selitto (1957), "A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue", Arch Int Pharmacodyn Ther., 111(4):409-19). Se les administró a los animales una dosis intraperitoneal (ip) u oral (po) del compuesto de prueba o vehículo 30 a 120 minutos antes de una inyección intraplantar

de FPP (100 µL a 32 nM) o vehículo salino. Se evaluaron nuevamente las respuestas de retiro a los 30 y a los 90 minutos después de la inyección de FPP en la pata ipsilateral.

Resultados

Compuesto del ejemplo N.º	Vía	Eficacia in vivo (dosis eficaz mínima(MED)mg/kg)
3	po	≤ 10
4	po	≤ 10
4	ip	1
5	po	≤ 10
5	ip	0.3
8	po	100
11	po	≤ 10
24	po	30
29	po	3
31	po	1
40	po	60

5

Ensayo del receptor LPA1 *in vitro*

La interacción del receptor LPA1 con su ligando, ácido oleoil-L-α-lisofosfatídico (LPA), produce la liberación de los almacenamientos intracelulares de calcio al citoplasma mediada por un aumento impulsado por Gq de los niveles de inositol trifosfato (IP3). Gq es una subunidad de proteína G heterotrimérica que activa la fosfolipasa C.

10

Se evaluó la capacidad de los compuestos de prueba de evitar la liberación intracelular impulsada por LPA del calcio almacenado de las células RH7777 que expresan receptores LPA1 humanos mediante la estimulación de las células con LPA en presencia de varios compuestos de prueba para medir el antagonismo de los compuestos de prueba, es decir, la actividad *in vitro*.

15

Se dispensaron aproximadamente 10,000 células en medio de cultivo normal (medio de Eagle modificado por Dulbecco, suero fetal bovino al 10 %) por pocillo de ensayo en una placa de 384 pocillos negra de fondo transparente recubierta con colágeno (Beckton Dickinson). Se dejó reposar las células durante treinta minutos a temperatura ambiente antes de la incubación durante la noche a 37 °C, CO₂ al 5 %. Dieciséis a veinte

20

horas después de la dispensación, se cargaron las células con una tinta fluorescente sensible al calcio mediante el reemplazo del medio de cultivo por amortiguador de ensayo

(1 x solución salina amortiguadora Hanks, 25 mM HEPES, 0.1 % p/v BSA sin ácido graso (albúmina de suero bovino), pH 7.4) que contenía 1.25 mM probenecid y 1 x reactivo de calcio 5 (Molecular Devices). Se incubaron las células a 37 °C durante una hora para permitir la absorción de la tinta.

5 Para evaluar la actividad antagonista, se añadieron compuestos de prueba a un intervalo de concentración final de entre 0.32 nM - 10 µM (diluido en amortiguador de ensayo) a los pocillos de ensayo y se dejaron incubar durante veinticinco minutos. Después de la incubación con los compuestos de prueba, se colocó la placa de ensayo en un sistema FLIPR Tetra (Molecular Devices) y se añadió LPA (diluido en amortiguador de
10 ensayo) para dar una concentración final equivalente a su EC₈₀ determinado contra el receptor LPA1. Se determinaron los cambios dependientes del ligando en los niveles de calcio intracelular mediante la medición de los cambios en la fluorescencia de la tinta sobre 515-575 nM después de excitación sobre 470-495 nM. Las lecturas de los pocillos de control que no contenían los compuestos de prueba permitieron la realización de
15 gráficas de las curvas de porcentaje de inhibición utilizando un algoritmo de ajuste de curva de 4 parámetros y se calcularon los valores de IC₅₀ para cada compuesto.

N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)	N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)
3	35	4	49
5	46	8	46
11	6	13	4
14	2	17	0.4
18	1	19	7
20	12	22	30
24	11	25	14
28	46	29	34
30	12	31	4
32	2	33	0.3
36	24	37	25
38	36	40	160
45	75	46	19
47	22	54	27
58	17		
60	33	61	4
62	5	63	7

N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)	N.º de ejemplo	IC ₅₀ promedio (nM)
64	9	65	5
66	7	67	7
68	13	69	12
70	47	71	59
72	29	73	120
74	40	75	31
76	130	77	86
78	390	79	94
80	110	83	540
84	170	85	180

Modelo de esclerodermia inducida por bleomicina *in vivo*

Resumen del experimento

Se asignaron ratones macho adultos C57BL/6, de 8-10 semanas de edad, a 5 grupos y se dejaron aclimatar durante una semana. En el día -1, se rasuró la piel de la espalda de los animales. A partir del día 0, se les administró a los animales 100 µl de una solución 1 mg/ml de sulfato de bleomicina en solución salina amortiguadora de fosfato (PBS) mediante inyección intradérmica en la piel rasurada. Se repitieron las inyecciones en un área de un centímetro cuadrado cada dos días durante cuatro semanas. Se inyectó 10 un grupo de diez animales (grupo de control) con un volumen idéntico de PBS. Se administraron los tratamientos de acuerdo con el plan de administración que se muestra en la tabla a continuación. Se pesaron los animales al comienzo del experimento en el día 0 y después dos veces por semana durante el estudio. Al final del experimento, en el día 28, se sacrificaron los animales y se tomaron muestras de la piel de la espalda para 15 continuar realizando análisis. Todos los grupos fueron n=10; el vehículo fue agua destilada y el volumen de administración fue 10 ml/kg para la sonda oral (p.o.); el volumen de administración fue 25 µl para la aplicación tópica.

Grupo	Sustancia	Dosis	Vía	Frecuencia de administración	Sensibilización de la piel
1	Vehículo	n/a	p.o.	BID, día 0 – día 28	PBS, i.d., QAD, Día 0 – día 28
2	Vehículo	n/a	p.o.	BID, día 0 – día 28	Bleomicina, i.d.,
3	Mesilato de	150 mg/kg	p.o.	BID, día 0 – día 28	

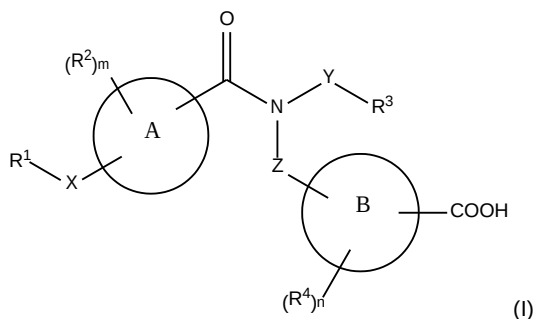
	imatinib				QAD,
4	Compuesto del ejemplo 5	30 mg/kg	p.o.	BID, día 0 – día 28	Día 0 – día 28
5	Compuesto del ejemplo 5	30 mg/kg	p.o.	BID, día 14 – día 28	
6	“Protopic” (marca)	0.1 %	tópico	BID, día 0 – día 28	
7	Betametasona	0.1 %	tópico	BID, día 0 – día 9 SID, día 10 – día 28	

Resultados

Se graficaron los pesos corporales junto con el error estándar de la media (SEM); se hidrolizaron muestras de piel (dos biopsias con sacador por animal, 4 mm de diámetro cada una) y se determinó el contenido de hidroxiprolina de las muestras a partir del análisis en un proceso semiautomatizado utilizando un analizador de flujo continuo. Se calibraron las lecturas del autoanalizador contra los estándares de hidroxiprolina y se calculó el contenido de colágeno. La pérdida de peso corporal observada en los grupos tratados con el compuesto del ejemplo 5 no difirió de la pérdida de peso corporal observada en los grupos tratados con vehículo. Se observó algo de pérdida de peso <10 % con el tratamiento con bleomicina. La administración de bleomicina indujo un aumento altamente significativo en el contenido de colágeno de la piel en comparación con el grupo de control con inyección de solución salina (p < 0.01). El imatinib y la betametasona 0.1 % indujeron una reducción no significativa en el contenido de colágeno de la piel en comparación con el grupo tratado con vehículo. El compuesto del ejemplo 5 administrado desde el día 0 y desde el día 14 indujo una reducción significativa en el contenido de colágeno de la piel en comparación con el grupo tratado con vehículo (p < 0.05). Protopic 0.1% indujo una reducción altamente significativa en el contenido de colágeno de la piel en comparación con el grupo tratado con vehículo (p < 0.001). Por lo tanto, el compuesto del ejemplo 5 demostró un efecto antifibrótico en un modelo de esclerodermia inducida por bleomicina *in vivo* según lo medido por el contenido de colágeno en la piel.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



caracterizado por que

- 5 R^1 representa un grupo arilo C_5-C_{10} sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, nitro, carboxilo, hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilamino C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , $-NR^5R^6$, cicloalquilamino C_3-C_6 , alquiltio C_1-C_6 , alquilcarbonilo C_1-C_6 , alquilcarboniloxi C_1-C_6 , alquilcarbonilamino C_1-C_6 , sulfonamido, alquilsulfonilo C_1-C_6 , alquilsulfonilamino C_1-C_6 , $-C(O)NR^7R^8$, alquilo C_1-C_6 , el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido a su vez por al menos un halógeno, hidroxilo, carboxilo o grupo alcoxycarbonilo C_1-C_6 y un anillo de 5 a 6 miembros saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el propio anillo está opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C_1-C_6 , alcoxycarbonilo C_1-C_6 e hidroxialquilo C_1-C_6 ; X
- 10 X representa un átomo de oxígeno o un grupo $-CH_2-$, $-OCH_2-$, $-CH_2O-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2NR^{17}-$, $-NR^{17}CH_2-$, $-CHF-$ o $-CF_2-$;
- 15 m es 0, 1 o 2;
- cada R^2 representa independientemente un átomo de halógeno o un hidroxilo,
- 20 alquilo C_1-C_6 , difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C_1-C_6 , difluorometoxi, trifluorometoxi o un grupo $NR^{15}R^{16}$;
- Y representa CR^9R^{10} en donde R^9 y R^{10} representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo;
- R^3 representa alquilo C_1-C_8 , alquenilo C_2-C_8 o un sistema anular de 3 a 10
- 25 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, con cada uno de los grupos anteriores opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , ariloxi C_5-C_6 , arilo C_5-C_6 alquiloxi C_1-C_6 ,

alcoxicarbonilo C₁-C₆, alcoxicarbonilamino C₁-C₆, alcoxicarboniloxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, -NR¹³R¹⁴, cicloalquilamino C₃-C₆, alquiltio C₁-C₆, alquilcarbonilo C₁-C₆, alquilcarboniloxi C₁-C₆, alquilcarbonilamino C₁-C₆, sulfonamido, alquilsulfonilo C₁-C₆, alquilsulfonilamino C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ y un sistema anular de 3 a 10 miembros,

5 saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado de halógeno, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxicarbonilo C₁-C₆ e hidroxialquilo C₁-C₆;

Z representa CR¹¹R¹² en donde R¹¹ y R¹² representan cada uno

10 independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, pero ambos no pueden representar un grupo metilo simultáneamente;

n es 0, 1 o 2;

cada R⁴ representa independientemente un átomo de halógeno o un hidroxilo, alquilo C₁-C₆, difluorometilo, trifluorometilo, alcoxi C₁-C₆, difluorometoxi, trifluorometoxi o

15 un grupo NR¹⁸R¹⁹;

R⁵ y R⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o R⁵ y R⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R⁷ y R⁸ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o

20 un grupo alquilo C₁-C₆ o R⁷ y R⁸ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R¹³ y R¹⁴ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o R¹³ y R¹⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

25 R¹⁵ y R¹⁶ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆ o R¹⁵ y R¹⁶ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros;

R¹⁷ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

R¹⁸ y R¹⁹ representan cada uno independientemente un átomo de hidrógeno o

30 un grupo alquilo C₁-C₆ o R¹⁸ y R¹⁹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un heterociclo saturado de 4 a 7 miembros; y

los anillos A y B representan cada uno independientemente un sistema anular de 5 a 10 miembros, saturado o insaturado, que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre;

35 o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por que R¹ representa un grupo arilo C₅-C₁₀ sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alcoxi C₁-C₂ y alquilo C₁-C₂, el cual grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido a su vez por al menos un átomo de halógeno.
- 5 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o con la reivindicación 2 caracterizado por que X representa un oxígeno o un átomo o -CH₂O-.
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 caracterizado por que m es 0, o m es 1 o 2 y cada R² representa independientemente un átomo de halógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4 caracterizado por que Y representa CH₂.
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 caracterizado por que R³ representa un grupo alquilo C₁-C₃ opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió en la reivindicación 1.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 caracterizado por que R³ representa un sistema anular hidrocarbilo de 3 a 6 miembros, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes como se definió en la reivindicación 1.
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o con la reivindicación 7
20 caracterizado por que los sustituyentes opcionales se seleccionan de flúor, cloro, hidroxilo, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₂, fenoxi, benciloxi, trifluorometil, alquilo C₁-C₂ y un sistema anular de 3, 4, 5 o 6 miembros saturado o insaturado que puede comprender al menos un heteroátomo del anillo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, con el propio sistema anular opcionalmente sustituido por al menos un sustituyente seleccionado
25 de halógeno, alquilo C₁-C₂ y alcoxi C₁-C₂.
9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que Z representa CH₂.
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que n es 0 o n es 1 y R⁴ representa un átomo de halógeno o un grupo
30 alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆.
11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores caracterizado por que los anillos A y B se seleccionan independiente de ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, fenilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, oxadiazolilo (p. ej., 1,2,4-oxadiazolilo), tetrahidrofurano, naftilo,
35 benzofuranilo, benzotienilo, benzodioxolilo, benzoxazolilo, quinolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo (p. ej., 1,2,3-tiadiazolilo), 2,3-dihidrobenzofuranilo, tetrahidropiranilo, pirazolilo,

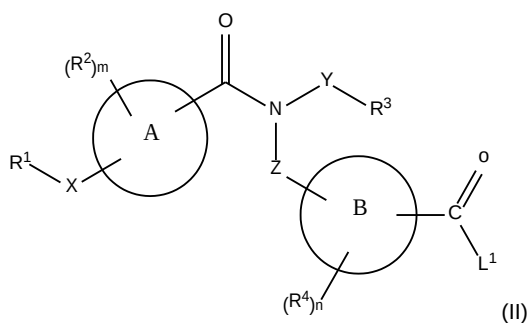
imidazo[1,2-a]piridinilo, pirazinilo, tiazolidinilo, indanilo, tienilo, isoxazolilo, piridazinilo, pirrolilo, furanilo, tiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, imidazolilo, pirimidinilo, bencimidazolilo, triazolilo, tetrazolilo y piridinilo.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10
5 caracterizado por que los anillos A y B representan cada uno fenilo.

13. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- ácido 4-((N-etil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2,2,2-trifluoroetil)benzamido)metil)benzoico,
- 10 ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isobutilbenzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((3-metoxiciclobutil)metil)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,
- 15 ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(2-ciclobutiletil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(2-fluorobencil)-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,
- 20 ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(2-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-(3-fluorofenil)propil)benzamido)metil)benzoico,
- 25 ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-((trans-2-fenilciclopropil)metil)benzamido)-metil)benzoico,
- ácido (S)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)-benzamido)metil)benzoico,
- ácido (R)-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(2-hidroxi-3-fenilpropil)benzamido)-metil)benzoico,
- 30 ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(4-fenilbutil)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-bencil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-fenetil-4-(o-toliloxi)benzamido)metil)benzoico,
- 35 ácido 4-((N-fenetil-4-(2-(trifluorometil)fenoxi)benzamido)metil)benzoico,
- ácido 4-((N-bencil-4-(2-cianofenoxi)benzamido)metil)benzoico,

ácido 4-((N-etil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2,2-difluoroetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-isobutil-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
5 ácido 4-((4-(2-metoxifenoxi)-N-(3-fenilpropil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-etoxifenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
10 ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(2-ciclopropiletil)-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-difluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-(2-fluoro-6-metilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
15 ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(ciclopropilmetil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)-N-(2-ciclopropiletil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-cloro-6-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-isopentilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2,6-dimetilfenoxi)benzamido)metil)benzoico,
20 ácido 4-((4-(2,6-dimetilfenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(3-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(4-metoxifenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(3-clorofenoxi)-N-fenetilbenzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
25 ácido 4-((N-(ciclobutilmetil)-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-((2-fluorobencil)oxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-(ciclopropilmetil)-2-fluoro-4-(2-fluorofenoxi)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((N-bencil-4-(2-fluorofenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico,
ácido *trans*-4-((N-bencil-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)-
30 metil)benzoico,
ácido *cis*-4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico,
ácido *trans*-4-((N-(3-(3-fluorofenil)propil)-4-(2-metoxifenoxi)ciclohexancarboxamido)metil)benzoico
35 ácido 2-fluoro-4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-(3-metoxibencil)benzamido)metil)benzoico,
ácido 4-((4-(2-fluorofenoxi)-N-propilbenzamido)metil)benzoico,



caracterizado por que L^1 representa un grupo saliente y R^1 , X , m , R^2 , Y , R^3 , Z , n , R^4 , A y B son como se definió en la fórmula (I), en presencia de una base adecuada;

y, después, opcionalmente llevar adelante uno o más de los siguientes

5 procedimientos:

- convertir un compuesto de fórmula (I) en otro compuesto de fórmula (I)
- eliminar cualquier grupo protector
- formar una sal farmacéuticamente aceptable.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de este como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13, en asociación con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

16. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de

15 este como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para utilizar en el tratamiento de una afección cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de LPAR5.

17. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de

20 este como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para utilizar en el tratamiento de una afección cuyo desarrollo o síntomas están vinculados con la actividad de LPAR1.

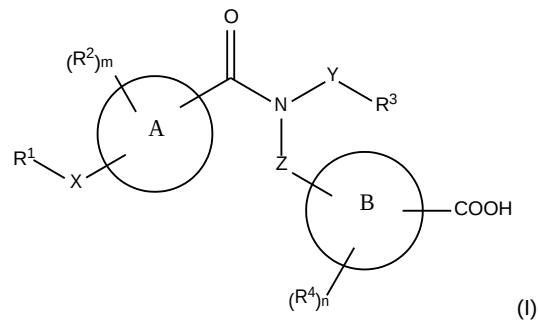
18. Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de

este como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 13 para utilizar en el tratamiento de trastornos del dolor, aterosclerosis o fibrosis.

RESUMEN

COMPUESTOS NOVEDOSOS

La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de estos,



caracterizados por que R¹, X, m, R², Y, R³, Z, n, R⁴, A y B son como se define en la memoria descriptiva, los procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en terapias.

BANDEJA DE ENTRADA >

16025604 - Patente PCT - Discutir el asunto



Información

- ❖  [16025604](#)
- ❖ Patente PCT
- ❖ DERIVADOS DE ÁCIDO 4-(CARBONILAMIDO)METIL)BENZOICO COMO ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE ACIDO LISO FOSFATÍDICO
- ❖  Requerimiento de Examen de Fondo

Discusión

Título	Examen de Fondo Patente solicitado
Fecha de creación	27 oct 2017
Estado	Cerrado

Mensajes**creacionescastellanosyco** - 27 oct 2017

El Examen de Fondo de la Patente es solicitado

Cra 13 No. 27-00 pisos 1, 3, 4, 5, 6, 7 y 10 PBX: (571)5870000 . Call center: (571)5920400 Línea gratuita nacional 01800-910165
www.sic.gov.co . e-mail: contactenos@sic.gov.co . Bogotá D.C. - Colombia.

Política de privacidad | Política editorial | Créditos | Webmaster: contactenos@sic.gov.co ::: Todos los derechos reservados 2008 - 2017