

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 157**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 59/66</b>	(2006.01)	<b>C07D 231/14</b>	(2006.01)
<b>C07C 59/72</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/40</b>	(2006.01)
<b>C07C 65/24</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07C 69/734</b>	(2006.01)		
<b>C07C 69/92</b>	(2006.01)		
<b>C07C 235/38</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/08</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/16</b>	(2006.01)		
<b>C07D 207/22</b>	(2006.01)		
<b>C07D 231/12</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04807811 .7**

96 Fecha de presentación: **17.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1695955**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **COMPUESTOS QUE TIENEN ANTAGONISMO DEL RECEPTOR DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO Y USOS DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:  
19.12.2003 JP 2003422431  
30.03.2004 JP 2004101378

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
28.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
28.12.2011

73 Titular/es:  
**ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**  
1-5, DOSHOMACHI 2-CHOME, CHUO-KU  
OSAKA-SHI, OSAKA 541-8526, JP

72 Inventor/es:  
**TANAKA, Motoyuki;**  
**NAKADE, Shinji y**  
**TAKAOKA, Yoshikazu**

74 Agente: **Miltenyi, Peter**

ES 2 371 157 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Compuestos que tienen antagonismo del receptor de ácido lisofosfatídico y usos de los mismos.

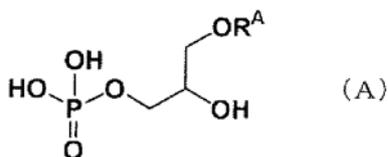
**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a un compuesto que tiene actividad antagonista contra el receptor de ácido lisofosfatídico (especialmente EDG-2) que es útil como medicamento, un procedimiento para producir el mismo y el uso del mismo.

**Antecedentes de la técnica**

Se conoce que diversos mediadores de lípidos tales como eicosanoides y el factor activador de plaquetas (PAF) se producen mediante la actividad de la fosfolipasa de membranas celulares.

10 El ácido lisofosfatídico (abreviado a continuación en el presente documento como LPA) de fórmula (A):



(en la que R<sup>A</sup> es acilo, alquenoilo o alquilo)

15 es un lípido que se produce de membranas celulares o fosfolípidos que está presente en la sangre, actúa como mediador para la transducción de señales y emite diversas señales a las células. El LPA que existe de manera natural es L- $\alpha$ -LPA.

Recientemente, se ha dado a conocer la existencia de tres subtipos de receptor de LPA y se demuestra gradualmente que sus actividades fisiológicas son por medio del receptor de LPA. Los tres subtipos del receptor de LPA se denominan EDG (gen de diferenciación endotelial) -2, 4 y 7, respectivamente, y forman parte de la familia de receptores EDG así como EDG-1, 3, 5, 6 y 8 que son receptores de esfingosina-1-fosfato. El EDG-2 también se denomina LPA1 o VZG (gen zonal ventricular)-1 (Mol. Pharmacol., 2000, Dic; 58(6): 1188-96). Un receptor de LPA al que LPA se une emite señales a las células por medio de la proteína G acoplada al receptor. Gs, Gi, Gq, etc. se conocen como proteínas G que pueden unirse al receptor de LPA, y se cree que los receptores se relacionan con la respuesta a la acción del aumento o, de forma adversa, la disminución del crecimiento celular. Además, puesto que los sistemas MAP-quinasa funcionan en el sentido de 3' de las proteínas G, se ha conocido que los receptores de LPA emiten diversas señales.

Puesto que la localización de los receptores de LPA es diferente entre sus subtipos aunque existan ampliamente en el organismo vivo, se considera que el papel de cada receptor es diferente para cada órgano.

El aumento de la presión arterial en ratas, y la contracción del colon en ratas e íleon en cobayas se han conocido como la actividad farmacológica inducida por LPA (J. Pharm. Pharmacol., 43, 774 (1991), J. Pharm. Pharmacol., 34, 514 (1982)). Además, se conoce que LPA se relaciona con la contracción uretral por medio de EDG-2 (véase el documento WO02/062389), LPA suprime la secreción del jugo pancreático (véase el documento WO03/007991), y LPA se relaciona con enfermedades crónicas (véase el documento WO 04/002530).

Además, en lo que respecta a la relación entre LPA y el carcinoma, hasta ahora se conoce que LPA potencia la proliferación de las células cancerosas epiteliales que se originan en la próstata (J. Cellular Physiol., 174, 261 (1998)) y las células cancerosas del ovario (J. Urol., 163, 1027 (2000)).

Además, se conoce que LPA se relaciona con la función de crecimiento de diversas células tales como células del músculo liso de las vías respiratorias (Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol., 282(1): L91 (2002)), fibroblasto (Mol. Cell Biol., 18(12): 7119 (1998)), células mesangiales (Clin. Science, 96, 431 (1999)), hepatocito, células hepáticas estrelladas (Biochem. Biophys. Res. Commun., 248, 436 (1998)), células del músculo liso vascular (Am. J. Physiol., 267 (Cell Physiol.36): C204 (1994)), células endoteliales vasculares (Am. J. Physiol. Cell Physiol., 278(3): C612 (2000)), células de la glía / células de Schwann (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 96, 5233 (1999)), adipocitos (J. Clin. Invest., 101, 1431 (1998)) así como con células cancerosas. Especialmente, puesto que se conoce que LPA se relaciona con el glioblastoma, se considera que un antagonista de EDG-2 se usa como agente para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con glioblastoma (por ejemplo, tumor cerebral, etc.). Particularmente, además, se conoce que LPA se relaciona con la función de quimiotaxia de células inflamatorias así como células cancerosas además del crecimiento celular (Biochem. Biophys. Res. Commun., 15;193(2), 497 (1993)). Además se conoce que LPA se relaciona con la proliferación de células inmunitarias y tiene una actividad de secreción controlada de citoquina (J. Immunol., 162, 2049 (1999)), actividad de agregación plaquetaria (Biochem. Biophys. Res. Commun., 99, 391 (1981)). Además, a partir del análisis de un ratón deficiente de EDG-2 que es uno de los receptores de LPA, EDG-2 está relacionado con la función cerebral y el dolor (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97,

13384 (2000), Nat. Med., Jul;10(7): 712 (2004)).

A partir de estas evidencias, se cree que un fármaco que antagoniza al receptor de LPA es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades tales como diversos tipos de enfermedades concretamente enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, enfermedad por disfunción secretora, enfermedad relacionada con el cerebro o enfermedad crónica.

Por ejemplo, para la enfermedad del sistema urinario, hipertrofia prostática o enfermedad de disfunción de vejiga neurógena, y dificultad para orinar (retraso de inicio de micción, extensión entre micciones, flujo urinario muy pequeño, micción a intervalos, dos etapas de micción, etc.), polaquiuria, micción nocturna, urodinia, etc. se conocen como síntomas de una enfermedad del sistema urinario. Síntomas urológicos similares son síntomas provocados por trastorno cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, tumor cerebral, esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager, neoplasia de la médula espinal, hernia del núcleo, estenosis del canal medular, diabetes, etc. (tal como dificultad para orinar (retraso de inicio de micción, extensión entre micciones, flujo urinario muy pequeño, micción a intervalos, dos etapas de micción, etc.), polaquiuria, micción nocturna, urodinia). Por ejemplo, se ha pensado también en enfermedad del sistema urinario, síntoma de la vía urinaria inferior (por ejemplo, enfermedad de oclusión de la vía urinaria inferior), enfermedad inflamatoria de la vía urinaria inferior (tal como infección), cistitis intersticial y poliuria. Y, estas enfermedades se controlan mediante los antagonistas del receptor de LPA.

Por ejemplo, para la enfermedad asociada con carcinoma, se dan tumor sólido, metástasis de tumor sólido, angiofibroma, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia. Se dan en tumor sólido, cáncer mamario, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma esofágico, cáncer colorrectal, tumor del intestino grueso, cáncer de hígado, cáncer ovárico, tumor de células de la teca, androblastoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma endometrial, cáncer de próstata, cáncer de riñón, carcinoma cutáneo, osteosarcoma, cáncer de páncreas, carcinoma de la vías urinarias, cáncer de tiroides o tumor cerebral, etc. Además, se cree que la transición de infiltración carcinomatosa se suprime mediante un antagonista del receptor de LPA.

Por ejemplo, para la enfermedad proliferativa, se dan la enfermedad con angiogénesis aberrante (por ejemplo, reartación, retinopatía diabética, glaucoma relacionado con angiogénesis, síntoma de la multiplicación de fibra de la lente cristalina, hiperplasia de la glándula tiroides (incluyendo la enfermedad de Basedow), inflamación pulmonar, síndrome nefrótico u osteoporosis), y también se dan para obstrucción arterial o fibrosis pulmonar, etc.

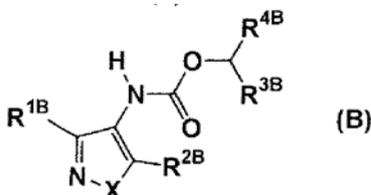
Por ejemplo, para la enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, se dan psoriasis, nefropatía (por ejemplo, nefropatía IgA, etc.), nefritis por otra inflamación / inmunopatía, hepatitis o síntoma de neumonitis, etc.

Por ejemplo, para la disfunción secretora, se dan disfunción secretora mediante disfunción del sistema nervioso autónomo, por ejemplo, se dan para disfunción secretora mediante disfunción del sistema nervioso autónomo, síndrome de Sjogren, etc.

Por ejemplo, para la enfermedad relacionada con nervios / el cerebro, se dan infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral, etc. También, para la enfermedad nerviosa relacionada con el dolor, se dan dolor por cáncer, síndrome de dolor pélvico crónico, algia, alodinia, etc.

Por ejemplo, para la enfermedad crónica, se dan asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata, prostatitis crónica, enfermedades provocadas por proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica, estreñimiento crónico, etc.

El compuesto de fórmula (B)

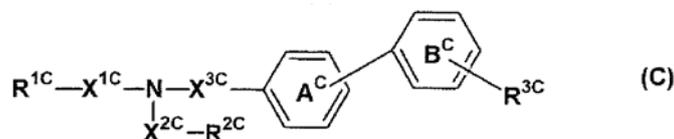


[en la que  $R^{1B}$  representa alquilo, arilo, radical heterocíclico, alquiloilo, ariloilo, alquiltio, ariltio opcionalmente sustituidos o un átomo de halógeno,  $R^{2B}$  representa alquilo, arilo, radical heterocíclico, alquiloilo, ariloilo opcionalmente sustituidos o un átomo de halógeno,  $R^{3B}$  representa átomo de hidrógeno, alquilo inferior o alquilo sustituido con átomo de halógeno,  $R^{4B}$  representa un radical seleccionado de (a) fenilo, arilo o radical heterocíclico opcionalmente sustituidos, (b) alquilo sustituido o no sustituido o (c) alquenoilo sustituido o no sustituido,  $X^B$  representa un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. Con la condición de que  $R^{3B}$  y  $R^{4B}$  pueden formar una estructura cíclica de cinco a diez miembros junto con un átomo de carbono al que están unidos, y cuando  $R^{3B}$  es un átomo de hidrógeno,  $R^{4B}$  representa un grupo diferente de metilo.]

o una sal del mismo se conoce como compuesto que tiene una actividad antagonista contra el receptor de LPA

(véase el documento WO01/60819).

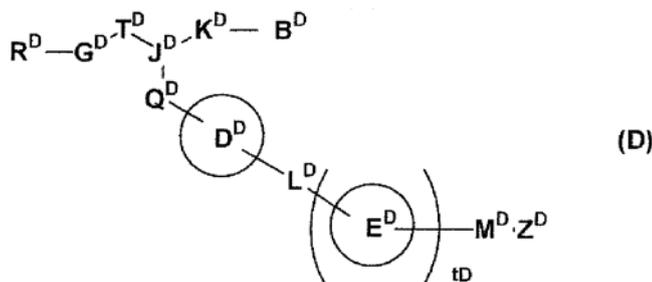
El compuesto de fórmula (C)



5 [en la que R<sup>1C</sup> es un grupo hidrocarburo alifático que no está sustituido o está sustituido con halógeno o hidroxilo; X<sup>1C</sup> es CO, SO<sub>2</sub> o -O-C(=O)-, en el que el átomo de carbono en el grupo carbonilo está unido a un átomo de nitrógeno representado por la fórmula (C); X<sup>2C</sup> es un grupo hidrocarburo alifático divalente que no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, guanidino o un grupo cíclico o aromático, o un grupo hidrocarburo alicíclico divalente, en el que el átomo de carbono en el grupo hidrocarburo alifático puede estar adicionalmente reticulado con un grupo hidrocarburo alifático divalente; R<sup>2C</sup> es carboxilo que está opcionalmente esterificado o amidado, amino sustituido o no sustituido, formilo que está opcionalmente acetalado, 1H-tetrazol-5-ilo, piridilo, hidroxilo que está opcionalmente esterificado, S(O)<sub>mC</sub>-R<sup>C</sup> (en el que mC es 0, 1 ó 2, y R<sup>C</sup> es hidrógeno o un grupo hidrocarburo alifático), alcanóilo, sulfamoilo no sustituido o N-sustituido, o PO<sub>nC</sub>H<sub>2</sub> (en el que nC es 2 ó 3); X<sup>3C</sup> es un hidrocarburo alifático divalente; R<sup>3C</sup> es carboxilo, 5-tetrazolilo, SO<sub>3</sub>H, PO<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub> o haloalquilsulfamoilo, y el anillo A<sup>C</sup> y anillo B<sup>C</sup> están cada uno independientemente sustituido o no sustituido]

15 o una sal del mismo se conoce como compuesto que tiene una actividad antagonista contra la angiotensina II (véase el documento EP443983).

También, el compuesto de fórmula (D)



20 [en la que R<sup>D</sup> es un grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido o un grupo cíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); G<sup>D</sup> es un enlace o un espaciador que tiene desde 1 hasta 8 átomos en su cadena principal; T<sup>D</sup> es -CH<sub>2</sub>- o un espaciador que contiene un receptor de enlace de hidrógeno que puede tener un(os) sustituyente(s) y que tiene un átomo en su cadena principal; J<sup>D</sup> es un átomo de nitrógeno o un átomo de carbono; B<sup>D</sup> es un grupo hidrocarburo alifático que puede estar sustituido o un grupo cíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); K<sup>D</sup> es (1) un enlace o (2) un espaciador que tiene desde 1 hasta 8 átomos que pueden formar un anillo junto con un sustituyente en el anillo cíclico de R<sup>D</sup>, anillo D<sup>D</sup> o un sustituyente en el anillo D<sup>D</sup>; Q<sup>D</sup> es (1) un enlace o (2) un espaciador que tiene desde 1 hasta 8 átomos en su cadena principal que pueden formar un anillo junto con el grupo cíclico de R<sup>D</sup>, un sustituyente en el anillo cíclico de R<sup>D</sup>, o K<sup>D</sup>; el anillo D<sup>D</sup> es un grupo cíclico que puede tener un(os) sustituyente(s) adicional(es); L<sup>D</sup> es un enlace o un espaciador que tiene desde 1 hasta 3 átomos en su cadena principal; el anillo E<sup>D</sup> es un grupo cíclico que puede tener un(os) sustituyente(s) adicional(es); M<sup>D</sup> es un enlace o un espaciador que tiene desde 1 hasta 8 átomos en su cadena principal; Z<sup>D</sup> es un grupo ácido; y t<sup>D</sup> es 0 ó 1]

30 o una sal del mismo se conoce como compuesto que tiene una actividad antagonista contra el EDG-2 (véase el documento WO04/31118).

### Descripción de la invención

35 Un agente de prevención y/o tratamiento de la enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, enfermedad provocada por disfunción secretora, enfermedad relacionada con el cerebro y/o enfermedad crónica, etc. es útil como fármaco. Se desea ansiosamente el desarrollo de un antagonista del receptor de LPA (especialmente EDG-2) que se distinga en absorción oral y seguridad.

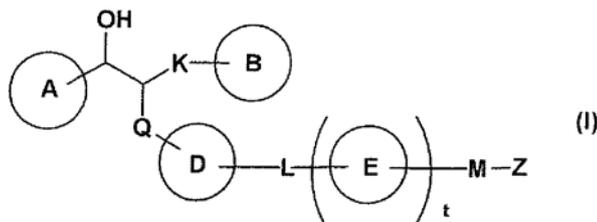
40 Los inventores de la presente invención han realizado estudios intensivos para encontrar compuestos que se unen específicamente a los receptores de LPA (especialmente EDG-2) y ejercen una actividad antagonista, y como resultado, han descubierto que un compuesto de fórmula (I) consigue solucionar el problema para llevar a cabo la presente invención.

La presente invención puede proporcionar un compuesto novedoso que se convierte en un medicamento para el tratamiento de diversos tipos de enfermedades mostrando una actividad antagonista al receptor de LPA. Por ejemplo, se proporciona el compuesto de fórmula (I) de la presente invención que puede ser un agente de prevención y/o tratamiento tal como para la enfermedad del sistema urinario que no influye en la presión arterial.

- 5 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención es un compuesto novedoso que no se conoce hasta ahora. También, el compuesto de la fórmula de la presente invención tiene excelentes propiedades farmacocinéticas (por ejemplo, BA (biodisponibilidad) elevada, acción prolongada durante un largo periodo de tiempo, etc.).

La presente invención se refiere a los siguientes:

[1] un compuesto de fórmula (I)



10 en la que el anillo A representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) que se selecciona(n) del grupo de metilo, etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, hidroxilo, acetilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-propenilo y ciano;

15 el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s); un anillo de tiofeno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de 1,3-benzodioxol que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo de ciclopentano que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) que se selecciona(n) del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo y etoxilo;

20 K representa metileno, etileno, propileno, butileno, etenileno o propileno,

Q representa metileno, etileno, -O- o -CH<sub>2</sub>-O-;

M representa un enlace, metileno, etileno, etenileno o dimetilmetileno;

25 el anillo D representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de pirrol que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo de pirazol que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) que se selecciona(n) del grupo que consiste en metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, N-metilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo y acetilo;

30 el anillo E representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente (s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) que se selecciona(n) del grupo que consiste en metilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, metoxilo y etoxilo;

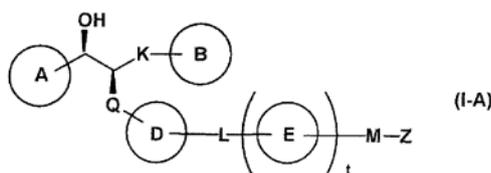
L representa un enlace, -O- o -S-;

Z representa COOH, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C1-8 que puede estar sustituido, un anillo carbocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); o tetrazolilo;

35 t representa 0 ó 1, o

una sal del mismo o un solvato del mismo.

[2] El compuesto según el anterior [1], en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto ópticamente activo de fórmula (I-A):



en la que  representa configuración β; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describe en la reivindicación 1.

[3] El compuesto según el anterior [1], en el que el anillo B es un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s).

5 [4] El compuesto según el anterior [1], en el que Q es metileno o etileno

[5] El compuesto según el anterior [1], en el que

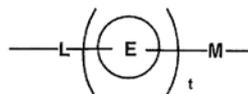


es metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido, o etenileno que puede estar sustituido.

10 [6] El compuesto según el anterior [1], en el que el anillo A es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s);

el anillo B es un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s);

el anillo D es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de pirazol que puede tener un(os) sustituyente(s) o un anillo de pirrol que puede tener un(os) sustituyente(s);



15 es metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido o etenileno que puede estar sustituido; y

Z es -COOH; -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C1-8 que puede estar sustituido, un anillo carboxílico que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); o tetrazolilo.

20 [7] El compuesto según el anterior [1], que se selecciona del grupo que consiste en:

(1) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(2) ácido (1-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-tien-3-il]pentil)-1H-pirrol-3-il}acético,

(3) ácido {1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

25 (4) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(5) ácido {1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(6) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

30 (7) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(8) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

35 (9) ácido 3-{1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(10) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(11) 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}-N-(metilsulfonyl)acetamida,

40 (12) ácido [1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-4-

(metoxilcarbonil)-1H-pirrol-3-il]acético,

(13) N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il)propanoilo)-2-metilbencenosulfonamida,

5 (14) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}acrílico,

(15) ácido 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il)-2-metilpropanoico, y

(16) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il)-2-metilacrílico.

10 [8] Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según el anterior [1], una sal del mismo o un solvato del mismo.

[9] La composición farmacéutica según el anterior [8], que es un antagonista del receptor de LPA.

[10] La composición farmacéutica según el anterior [9], en la que el receptor de LPA es EDG-2.

15 [11] La composición farmacéutica según el anterior [8], para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, síndrome de Sjogren, infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral, dolor, dolor por cáncer, síndrome del dolor pélvico crónico, algesia, alodinia, asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata, prostatitis crónica, enfermedades provocadas por el proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica o estreñimiento crónico.

20 [12] El compuesto de fórmula (I) según el anterior [1], una sal del mismo o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, síndrome de Sjogren, infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral, dolor, dolor por cáncer, síndrome del dolor pélvico crónico, algesia, alodinia, asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata, prostatitis crónica, enfermedades provocadas por el proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica o estreñimiento crónico.

A menos que se mencione específicamente lo contrario, se incluyen todos los isómeros en la presente invención. Por ejemplo, alquilo, alqueniilo, alquinilo, alcoxilo, alquilitio, alquilenilo, alqueniolenilo y alquinilenilo incluyen los ramificados y de cadena lineal. Además, se incluyen todos los isómeros debidos al doble enlace, anillo y anillo condensado (formas E, Z, cis y trans), isómeros debidos a la presencia de carbono(s) asimétrico(s), etc. (formas R y S, configuración  $\alpha$  y  $\beta$ , enantiómero y diastereómero), sustancias ópticamente activas que tienen rotación óptica (formas D, L, d y l), compuesto polar mediante separación cromatográfica (compuesto más polar y compuesto menos polar), compuestos de equilibrio, isómeros rotacionales, una mezcla de los mismos en cualquier proporción y una mezcla racémica en la presente invención.

35 En la presente invención, como es evidente para un experto en la técnica, a menos que se indique lo contrario, el

símbolo  muestra que el enlace está en el otro lado del papel (configuración  $\alpha$ ), el símbolo  muestra que el enlace está delante del papel (configuración  $\beta$ ) y el símbolo  muestra que el enlace es una mezcla de configuración  $\alpha$  y configuración  $\beta$ .

40 La sal del compuesto de fórmula (I) incluye todas las sales que son farmacéuticamente aceptables. Con respecto a las sales farmacéuticamente aceptables, se prefieren aquéllas que son menos tóxicas y solubles en agua. Ejemplos de sales apropiadas son sal con metal alcalino (tal como potasio, sodio y litio), sal con metal alcalinotérreo (tal como calcio y magnesio), sal de amonio (tal como sal de tetrametilamonio y sal de tetrabutilamonio), sal con amina orgánica (tal como trietilamina, metilamina, dimetilamina, ciclopentilamina, bencilamina, fenetilamina, piperidina, monoetanolamina, dietanolamina, tris(hidroximetil)metilamina, lisina, arginina y N-metil-D-glucamina) y sal de adición de ácido [tal como sal de ácido inorgánico (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, fosfato y nitrato) y sal de ácido orgánico (por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, lactato, tartrato, oxalato, fumarato, maleato, benzoato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, isetionato, glucuronato y gluconato), etc.]. La sal del compuesto de la presente invención también incluye solvatos y también solvatos con la sal de metal alcalino (térreo) mencionado anteriormente, sal de amonio, sal de amina orgánica y sal de adición de ácido. El solvato es preferiblemente no tóxico y soluble en agua. Ejemplos de solvato apropiado son solvatos con agua y con disolvente alcohólico (tal como etanol). Los compuestos de la presente invención se convierten en sales farmacéuticamente aceptables mediante métodos conocidos.

Adicionalmente, la sal incluye una sal de amonio cuaternario de la misma. Una sal de amonio cuaternario significa

una sal de un compuesto de fórmula (I) en la que el nitrógeno está cuaternizado en R<sup>0</sup>.

R<sup>0</sup> representa alquilo C1-8, o alquilo C1-8 sustituido con fenilo.

Los compuestos de la presente invención pueden convertirse en N-óxido mediante métodos arbitrarios. N-óxido significa un compuesto de fórmula (I) en el que el nitrógeno está oxidado.

5 Un profármaco del compuesto de fórmula (I) significa un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) mediante la reacción con una enzima, ácido gástrico o similares en el organismo vivo. Por ejemplo, con respecto a un profármaco del compuesto de fórmula (I), cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo amino, los compuestos en los que el grupo amino está, por ejemplo, acilado, alquilado o fosforilado (por ejemplo, los compuestos en los que el grupo amino del compuesto de fórmula (I) está eicosanoilado, alanilado, pentilaminocarbonilado, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metoxicarbonilado, tetrahidrofuranilado, pirrolidilmetilado, pivaloiloximetilado, acetoximetilado, terc-butilado, etc.); cuando el compuesto de fórmula (I) tiene un grupo hidroxilo, los compuestos en los que el grupo hidroxilo está, por ejemplo, acilado, alquilado, fosforilado o borado (por ejemplo, los compuestos en los que el grupo hidroxilo del compuesto de fórmula (I) está acetilado, palmitoilado, propanoilado, pivaloilado, succinilado, fumarilado, alanilado o dimetilaminometilcarbonilado); y que el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) está, por ejemplo, esterificado o amidado (por ejemplo, compuestos en los que el grupo carboxilo del compuesto de fórmula (I) está preparado en éster etílico, éster fenílico, éster feniletílico, éster carboximetílico, éster dimetilaminometílico, éster pivaloiloximetílico, éster etoxicarboniloxietílico, éster ftalidílico, éster (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)metílico, éster ciclohexiloxicarboniletílico o metilamida). Estos compuestos pueden producirse mediante un método conocido *per se*. El profármaco del compuesto de fórmula (I) puede ser o bien un hidrato o bien un no hidrato. Un profármaco del compuesto de fórmula (I) también puede ser un compuesto que se convierte en el compuesto de fórmula (I) en condición fisiológica tal como se describe en "Iyakuhiin no kaihatsu, Vol.7 (Bunshi-sekkei), pág. 163-198 (Hirokawa-Shoten), 1990". Y el compuesto de fórmula (I) también puede marcarse con un radioisótopo (tal como <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>35</sup>S, <sup>125</sup>I, etc.).

En la fórmula (I), el anillo A es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s). El sustituyente en el anillo A es metilo, etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, hidroxilo, acetilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-propenilo o ciano. De 1 a 5 de estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en posiciones reemplazables. Se prefieren uno no sustituido y uno que tienen desde 1 hasta 3 sustituyente(s).

K es metileno, etileno, propileno, butileno, etenileno o propenileno.

30 El anillo B es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de tiofeno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de 1,3-benzodioxol que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo de ciclopentano que puede tener un(os) sustituyente(s). El sustituyente en el anillo B es metilo, etilo, propilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo o etoxilo. De 1 a 3 de estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en posiciones reemplazables. Se prefieren uno no sustituido y uno que tienen 1 ó 2 sustituyente(s).

Q es metileno, etileno o -O- o -CH<sub>2</sub>-O-.

El anillo D es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de pirrol que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de imidazol que puede tener un(os) sustituyente(s) o un anillo de pirazol que puede tener un(os) sustituyente(s). El sustituyente en el anillo D es metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, N-metilaminocarbonilo, N,N-dimetilaminocarbonilo o acetilo. De 1 a 5 de estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en posiciones reemplazables. Se prefieren uno no sustituido y uno que tiene 1 sustituyente.

L es un enlace, -O- o -S-.

45 El anillo E es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s). El sustituyente en el anillo E es metilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, metoxilo o etoxilo. De 1 a 5 de estos sustituyentes opcionales pueden estar sustituidos en posiciones reemplazables. Se prefieren uno no sustituido y uno que tienen 1 sustituyente.

t es 0 ó 1.

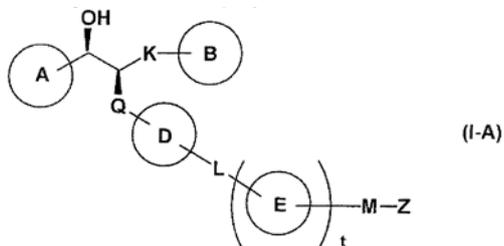
M es un enlace, metileno, etileno, etenileno o dimetilmetileno.



50 es preferiblemente metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido o etenileno que puede estar sustituido.

Z es -COOH, -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> o tetrazolilo. R<sup>1</sup> en -CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup> es alquilo C1-8 que puede estar sustituido, un grupo de anillo carbocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s), o un grupo de anillo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s).

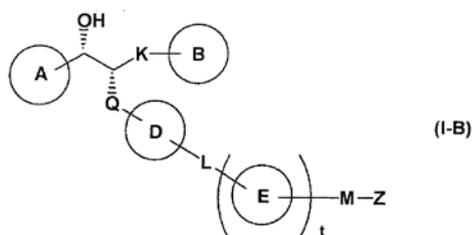
Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto preferido es un compuesto ópticamente activo de fórmula (I-A):



5

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

o fórmula (I-B):



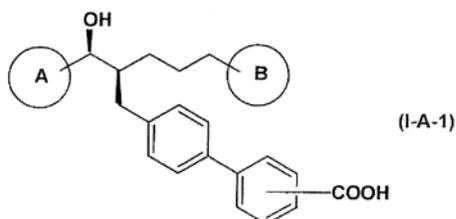
10

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente] y se prefiere particularmente un compuesto de fórmula (I-A).

La pureza del compuesto ópticamente activo de fórmula (I-A) de la presente invención puede ser del 100%, y alternativamente, puede ser del 50% o más, siempre que se incluya el compuesto de fórmula (I-A). También, la pureza del compuesto ópticamente activo de fórmula (I-B) de la presente invención puede ser del 100%, y alternativamente, puede ser del 50% o más, siempre que se incluya el compuesto de fórmula (I-B).

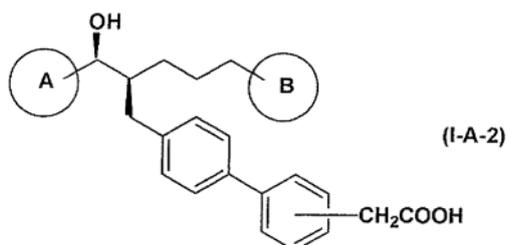
15

Entre los compuestos de fórmula (I), el compuesto es preferiblemente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I-A-1):



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

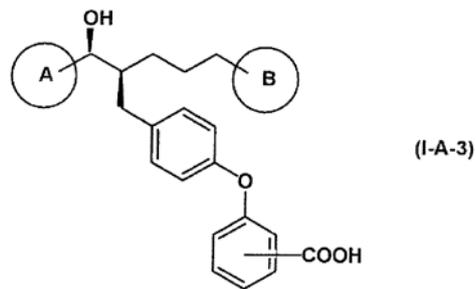
un compuesto de fórmula (I-A-2):



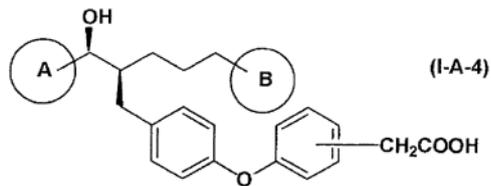
20

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

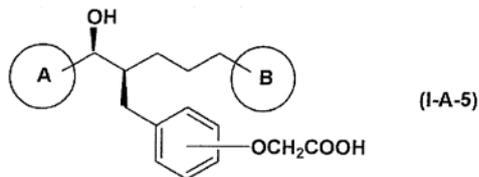
un compuesto de fórmula (I-A-3):



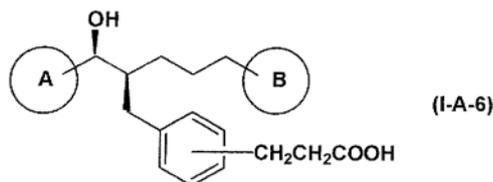
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-4):



5 [en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-5):

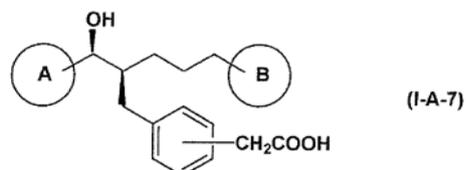


[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-6):

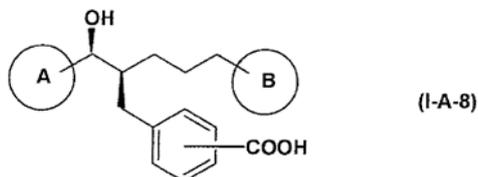


10

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-7):

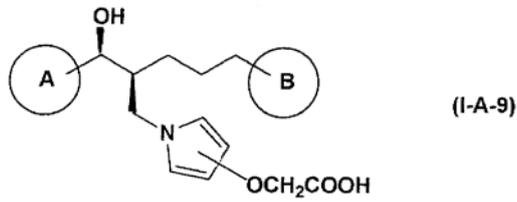


[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
15 un compuesto de fórmula (I-A-8):



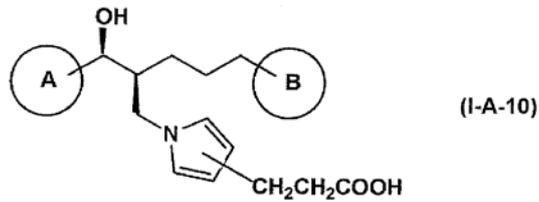
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-9):



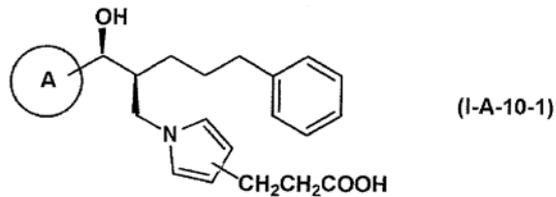
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

5 un compuesto de fórmula (I-A-10):



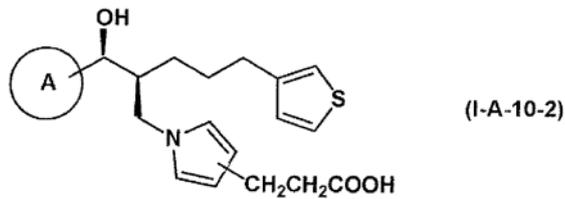
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-10-1):



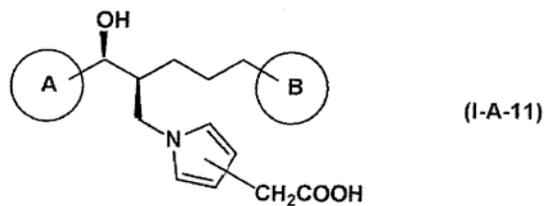
10 [en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-10-2):



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

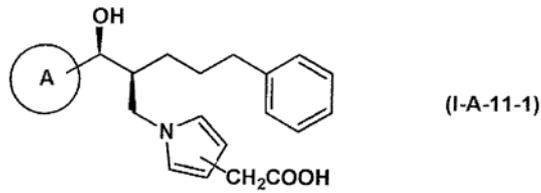
un compuesto de fórmula (I-A-11):



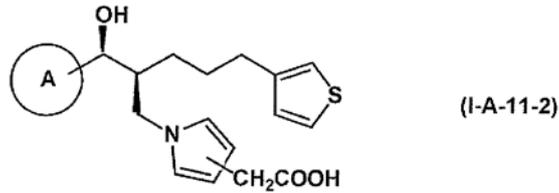
15

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

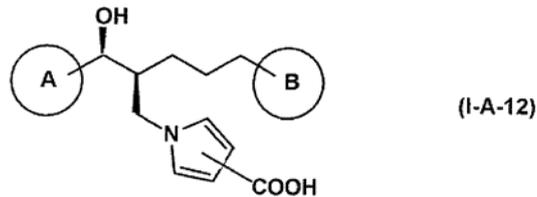
un compuesto de fórmula (I-A-11-1):



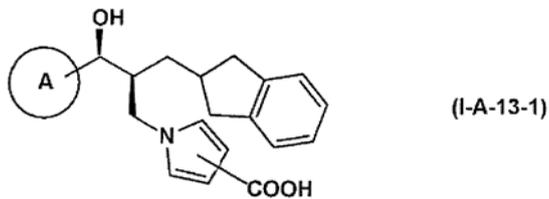
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-11-2):



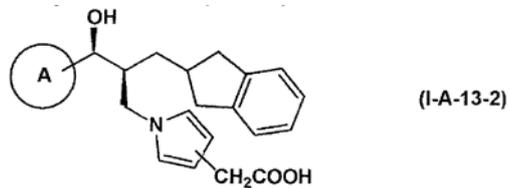
5 [en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-12):



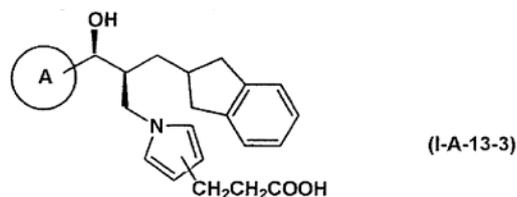
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-13-1):



10 [en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
un compuesto de fórmula (I-A-13-2):

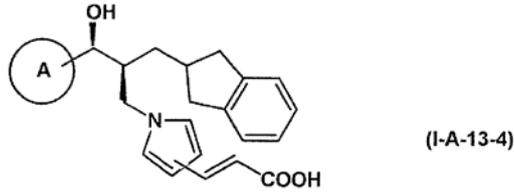


[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]  
15 un compuesto de fórmula (I-A-13-3):



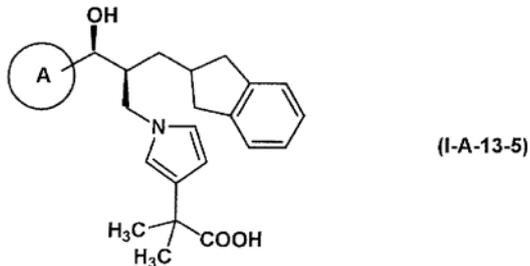
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-13-4):



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-13-5):

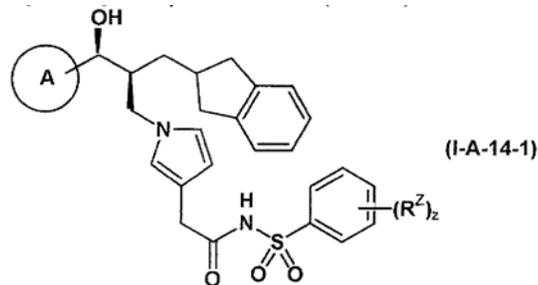


5

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

una sal del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo

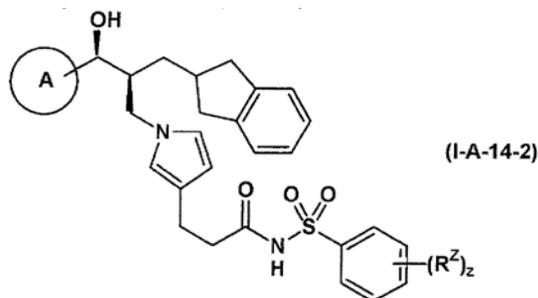
También, como otras realizaciones de los compuestos de fórmula (I), el compuesto es preferiblemente un compuesto de fórmula (I-A-14-1):



10

[en la que  $R^Z$  representa un sustituyente en el grupo cíclico; z representa 0 o un número entero de desde 1 hasta 3; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

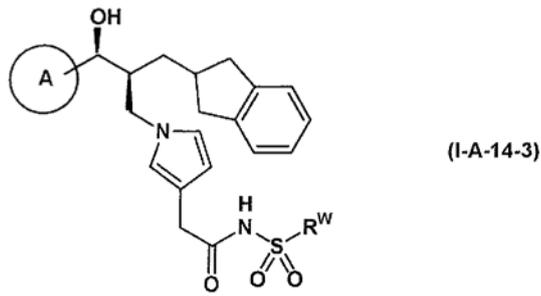
un compuesto de fórmula (I-A-14-2):



15

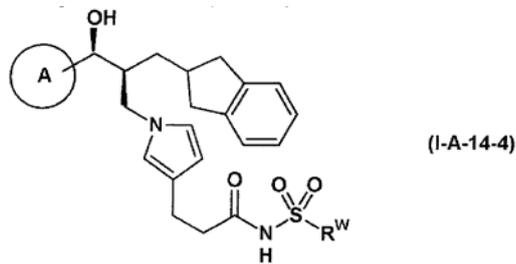
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-14-3):



[en la que  $R^W$  representa alquilo que puede estar sustituido; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

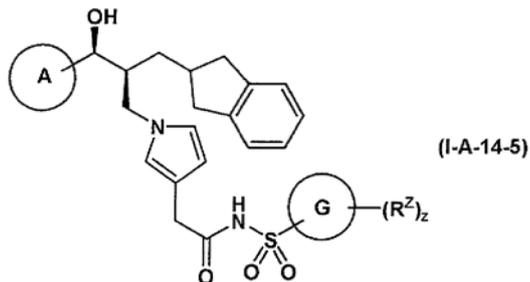
un compuesto de fórmula (I-A-14-4):



5

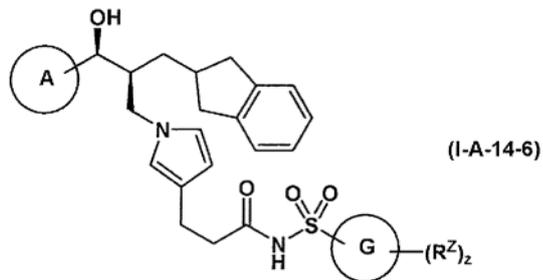
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-14-5):



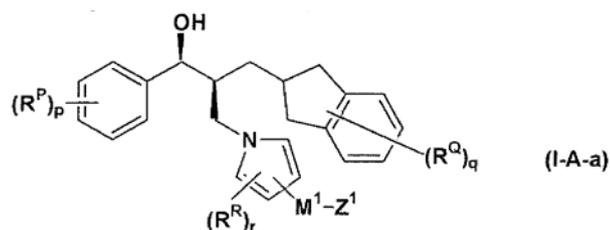
10 [en la que el anillo G representa un anillo heterocíclico; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-14-6)



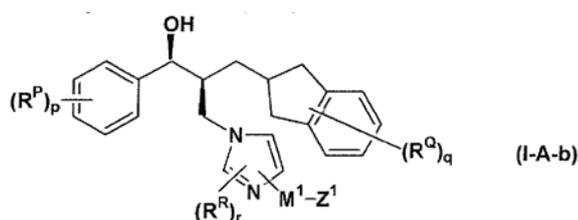
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

un compuesto de fórmula (I-A-a)



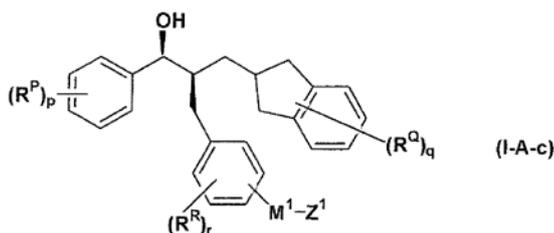
5 [en la que  $R^P$ ,  $R^Q$  y  $R^R$  cada uno independientemente representa un sustituyente;  $p$ ,  $q$  y  $r$  cada uno independientemente representa 0 o un número entero de desde 1 hasta 3;  $M^1$  representa metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido o etenileno que puede estar sustituido; y  $Z^1$  representa  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CONHSO}_2R^1$  (en el que  $R^1$  tiene el mismo significado tal como se describió anteriormente) o tetrazolilo. También, diversos  $R^P$ ,  $R^Q$  y  $R^R$  son cada uno independientemente el mismo o diferente]

un compuesto de fórmula (I-A-b)



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

10 un compuesto de fórmula (I-A-c)



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

una sal del mismo, un solvato del mismo.

15 Además, entre los compuestos de fórmula (I), también se prefieren los compuestos siguientes (1) a (16), las sales de los mismos, los solvatos de los mismos, además de los compuestos descritos en los ejemplos.

(1) Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(2) ácido (1-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-tien-3-ilpencil]-1H-pirrol-3-il)acético,

(3) ácido {1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}acético,

20 (4) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(5) ácido {1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(6) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}acético,

25 (7) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(8) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(9) ácido 3-{1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxilpropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

il)propanoico,

(10) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

5 (11) 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}-N-(metilsulfonil)acetamida,

(12) ácido [1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-4-(metoxilcarbonyl)-1H-pirrol-3-il]acético,

(13) N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-metilbencenosulfonamida,

10 (14) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acrílico,

(15) ácido 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoico, y

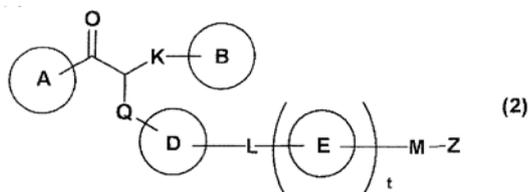
15 (16) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilacrílico.

Adicionalmente, en la presente invención, se prefieren los compuestos de fórmula (I) que contienen una combinación de grupos preferibles y anillos preferibles descritos anteriormente.

Procedimientos para la preparación del compuesto de la presente invención:

20 El compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede producirse mediante los siguientes procedimientos, los procedimientos mostrados en los ejemplos, los procedimientos según éstos, o procedimientos conocidos modificados (por ejemplo, el procedimiento descrito en *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc, 1999)). Con respecto a esto, el material de partida puede usarse como sal en cada uno de los siguientes procedimientos de producción. Una sal de este tipo incluye las descritas anteriormente como las sales de fórmula (I).

25 El compuesto de fórmula (I) puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (2):



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

a una reducción de carbonilo.

30 La reducción de carbonilo se conoce convencionalmente y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante reacción a una temperatura de desde 0 hasta 100°C en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, un disolvente mezclado de los mismos, etc.) usando un agente reductor (borohidruro de sodio, triacetoxi-borohidruro de sodio, ciano-borohidruro de sodio, borohidruro de tetrabutilamonio, etc.).

35 El compuesto de fórmula (I), al menos un grupo del cual representa un grupo que tiene carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto, puede prepararse mediante una desprotección de un compuesto protegido por el/los grupo(s) protector(es).

El grupo protector para carboxilo incluye tales como metilo, etilo, alilo, t-butilo, tricloroetilo, bencilo (Bn) o fenacilo.

40 El grupo protector para hidroxilo incluye tales como metilo, tritilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), metoxietoximetilo (MEM), 2-tetrahidropiranilo (THP), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), acetilo (Ac), pivaloilo, benzoilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, aliloxycarbonilo (Alloc) y 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc).

El grupo protector de amino incluye tales como benciloxycarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxycarbonilo (Alloc), 1-metil-1-(4-bifenil)etoxicarbonilo (Bpoc), trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, benciloximetilo (BOM) y 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEM).

El grupo protector de mercapto incluye tales como bencilo, metoxibencilo, metoximetilo (MOM), 2-tetrahidropiranilo (THP), difenilmetilo y acetilo (Ac).

5 Con respecto al grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino y mercapto, no existe limitación particular a los anteriores siempre que sea un grupo que pueda eliminarse fácil y selectivamente. Por ejemplo, una reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método mencionado en "T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc, 1999".

10 Se conoce la reacción de desprotección de un grupo protector para carboxilo, hidroxilo, amino o mercapto y sus ejemplos son tal como sigue: (1) una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina; (2) una reacción de desprotección en condiciones ácidas; (3) una reacción de desprotección mediante hidrogenolisis; (4) una reacción de desprotección de sililo; (5) una reacción de desprotección usando metal; y (6) una reacción de desprotección usando un metal orgánico.

Estos métodos se ilustrarán específicamente tal como sigue.

15 (1) Una reacción de desprotección mediante hidrólisis alcalina se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C usando un hidróxido de metal alcalino (hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, etc.), un hidróxido de metal alcalinotérreo (hidróxido de bario, hidróxido de calcio, etc.), un carbonato (carbonato de sodio, carbonato de potasio, etc.), una disolución acuosa de los mismos o una mezcla de los mismos en un disolvente orgánico (metanol, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, etc. solo, o un disolvente mezclado que contiene dos o más disolventes de los mismos a una razón opcional).

20 (2) Una reacción de desprotección en condiciones ácidas se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 100°C en un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, etc.), un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.) o una mezcla de los mismos (bromuro de hidrógeno/ácido acético, etc.) en un disolvente orgánico (diclorometano, cloroformo, 1,4-dioxano, acetato de etilo, anisol, etc. solo, o un disolvente mezclado que contiene dos o más disolventes de los mismos a una razón opcional).

25 (3) Una reacción de desprotección mediante hidrogenolisis se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 200°C en una atmósfera de hidrógeno de presión habitual o alta presión o en presencia de formiato de amonio en presencia de un catalizador (paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio, óxido de platino, níquel Raney, etc.) en un disolvente [uno de tipo éter (tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano, dietil éter, etc.), uno de tipo alcohol (metanol, etanol, etc.), uno de tipo benceno (benceno, tolueno, etc.), uno de tipo cetona (acetona, metiletilcetona, etc.), uno de tipo nitrilo (acetonitrilo, etc.), uno de tipo amida (N,N-dimetilformamida, etc.), agua, acetato de etilo, ácido acético o un disolvente mezclado que comprende dos o más de los mismos].

30 (4) Una reacción de desprotección de sililo se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C usando fluoruro de tetrabutilamonio en un disolvente orgánico miscible con agua (tetrahidrofurano, acetonitrilo, etc. solo, o un disolvente mezclado que contiene dos o más disolventes de los mismos a una razón opcional).

35 (5) Una reacción de desprotección usando un metal se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C con o sin onda ultrasónica en presencia de zinc en polvo en un disolvente ácido (ácido acético, un tampón de pH 4,2 a 7,2 y una disolución mezclada de una disolución de los mismos con un disolvente orgánico tal como tetrahidrofurano).

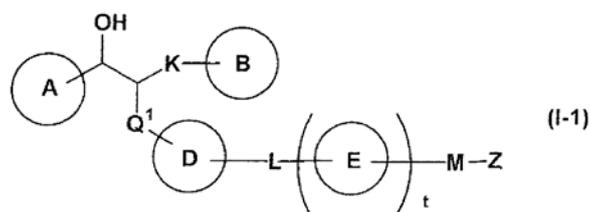
40 (6) Una reacción de desprotección usando un complejo metálico se lleva a cabo, por ejemplo, a una temperatura de 0 a 40°C usando un complejo metálico [tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II), acetato de paladio (II) y cloruro de tris(trifenilfosfin)rodio (I), etc.] en presencia o ausencia de un agente de fosfina (trifenilfosfina, etc.) en presencia de un reactivo de bloqueo (hidruro de tributilestaño, trietilsilano, dimedona, morfolina, dietilamina, pirrolidina, etc.), un ácido orgánico (ácido acético, ácido fórmico, ácido 2-etilhexanoico, etc.) y/o una sal de ácido orgánico (2-etilhexanoato de sodio, 2-etilhexanoato de potasio, etc.) en un disolvente orgánico (diclorometano, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetonitrilo, 1,4-dioxano, etanol, etc.), agua  
45 o un disolvente mezclado de los mismos.

Junto al método mencionado anteriormente, por ejemplo, una reacción de desprotección puede llevarse a cabo mediante un método mencionado en T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons Inc (1999).

50 Tal como los expertos en la técnica pueden entenderse fácilmente el compuesto objetivo de la presente invención puede producirse fácilmente usando los apropiados entre las reacciones de desprotección.

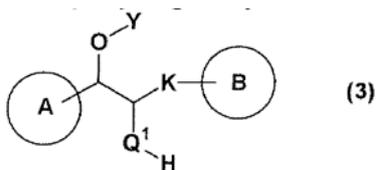
La reacción puede seguirse mediante la conversión en una sal no tóxica deseada del mismo mediante un método conocido, si fuera necesario.

Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto en el que Q es -O- o -CH<sub>2</sub>-O- (en el que el anillo D se une a la derecha de cada grupo), concretamente, un compuesto de fórmula (I-1):



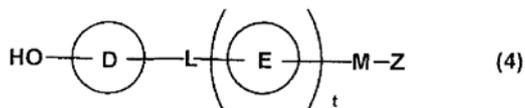
[en la que Q<sup>1</sup> representa -O- o -CH<sub>2</sub>-O- (en la que el anillo D se une a la derecha de cada grupo); y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente.]

puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (3):



5 [en la que Y representa un grupo protector de hidroxilo (por ejemplo, trimetilsililo, t-butildimetilsililo, metoximetilo, 1-etoxietilo, 2-tetrahidropiraniolo, etc.), y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente.]

y un compuesto de fórmula (4):



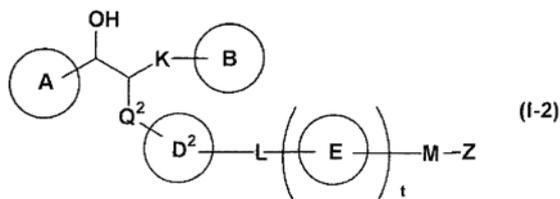
10 [en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

a una eterificación, seguido por una desprotección del grupo protector de hidroxilo y, si fuera necesario, una desprotección del grupo protector.

15 Esta eterificación se conoce convencionalmente y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la reacción con un compuesto de alcohol correspondiente a una temperatura de 0 a 60°C en un disolvente orgánico (diclorometano, dietil éter, tetrahidrofurano, acetonitrilo, benceno, tolueno, etc.) en presencia de un compuesto azo (azodicarboxilato de dietilo (DEAD), azodicarboxilato de diisopropilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, 1,1'-azobis(N,N-dimetilformamida), etc.) y un compuesto de fosfina (trifenilfosfina, tributilfosfina, trimetilfosfina, trifenilfosfina soportada por polímero, etc.).

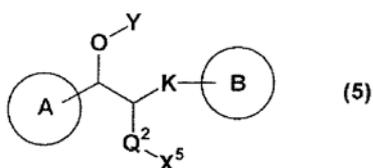
20 La desprotección del grupo protector de hidroxilo y la desprotección del grupo protector pueden llevarse a cabo de la misma manera tal como se describió anteriormente.

Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto en el que Q es alquileo C1-8, alquilenilo C2-8 o alquileno C2-8, y el anillo D representa un anillo carbocíclico aromático o un anillo heterocíclico aromático, concretamente, un compuesto de fórmula (I-2):



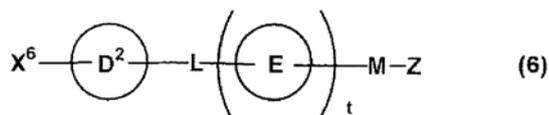
25 [en la que Q<sup>2</sup> representa alquileo C1-8, alquilenilo C2-8 o alquileno C2-8; el anillo D<sup>2</sup> representa un anillo carbocíclico aromático o un anillo heterocíclico aromático; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (5):



[en la que X<sup>5</sup> representa un átomo de halógeno; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

y un compuesto de fórmula (6):



5

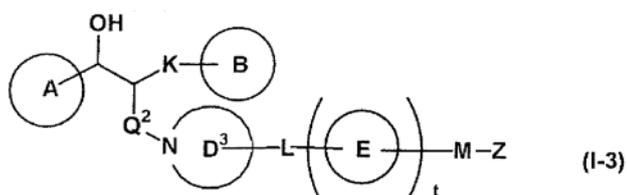
[en la que X<sup>6</sup> representa un átomo de halógeno o trifluorometanosulfoniloxilo, y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente.]

a una reacción de acoplamiento, seguido por una desprotección del grupo protector de hidroxilo y, si fuera necesario, una desprotección del grupo protector.

- 10 Esta reacción de acoplamiento se conoce convencionalmente y se lleva a cabo, por ejemplo, modificando los métodos descritos en Ei-ichi Negishi, *J. Org. Chem.*, 42, 1821 (1977), Shouquan Ho, *Organic Letters*, 5, 423 (2003), Paul Knochel, *Tetrahedron*, 54, 8275 (1998), *Paul Knochel*, *Chem. Rev.*, 93, 2117 (1993) y similares. Por ejemplo, se deja que el compuesto de fórmula (5) reaccione a una temperatura de -20 a 80°C en un disolvente orgánico (dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidropirano, dietil éter, acetonitrilo, benceno, tolueno, una mezcla de los
- 15 mismos, etc.) en presencia de un metal (por ejemplo, zinc, magnesio, etc.) y en presencia o ausencia de un agente de activación de metal (por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, 1,2-dibromoetano, etc.), y entonces se deja que reaccione con un compuesto de fórmula (6) a de -10 a 150°C en presencia de un catalizador [por ejemplo, complejo de tris(dibencilidenaetona)dipaladio-(0)-cloroformo, complejo de tris(dibencilidenaetona)dipaladio, acetato de paladio, diclorobis(acetonitrilo)paladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio, dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]níquel, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, etc.] y un compuesto fosforoso orgánico [por ejemplo, trifenilfosfina, tris(2-metilfenil)fosfina, tris(t-butil)fosfina, 1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno, tri-2-furilfosfina, etc.].
- 20

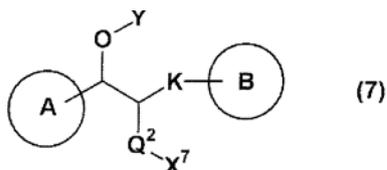
La desprotección del grupo protector de hidroxilo y la desprotección del grupo protector pueden llevarse a cabo de la misma manera tal como se describió anteriormente.

- 25 Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto en el que Q es alquileo C1-8, y el anillo D es un anillo heterocíclico unido a Q por medio de un átomo de nitrógeno, concretamente, un compuesto de fórmula (I-3):



[en la que el anillo D<sup>3</sup> es un anillo heterocíclico unido a Q por medio de un átomo de nitrógeno; y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (7):



30

[en la que X<sup>7</sup> representa un grupo saliente (el grupo saliente representa un átomo de halógeno, metanosulfoniloxilo (OMs), p-toluenosulfoniloxilo (OTs), trifluorometanosulfoniloxilo (OTf), etc.); y los otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

y un compuesto de fórmula (8):



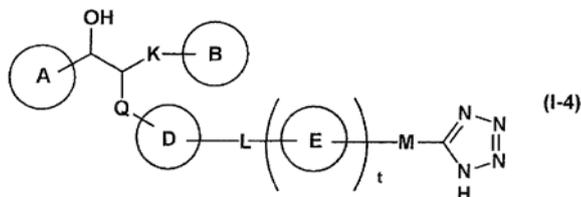
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

a una N-alquilación, seguido por una desprotección del grupo protector de hidroxilo y, si fuera necesario, una desprotección del grupo protector.

- 5 Esta N-alquilación se conoce convencionalmente y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la reacción a una temperatura de -78 a 40°C en un disolvente orgánico (tetrahidrofurano, dietil éter, N,N-dimetilformamida, etc. solo, o un disolvente mezclado que contiene dos o más disolventes de los mismos a una razón opcional) en presencia de una base (diisopropilamina de litio (si fuera necesario, en presencia de amina (N,N,N',N'',N'''-pentametildietilendiamina, N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina, etc.)), hidruro de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc.).

La desprotección del grupo protector de hidroxilo y la desprotección del grupo protector pueden llevarse a cabo de la misma manera tal como se describió anteriormente.

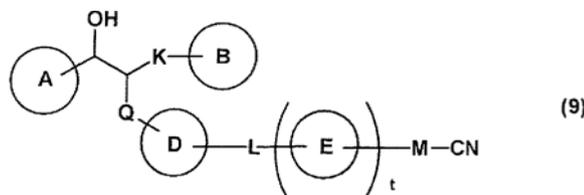
Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto en el que Z es tetrazolilo, concretamente, un compuesto de fórmula (I-4):



15

[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

puede producirse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (9):



20

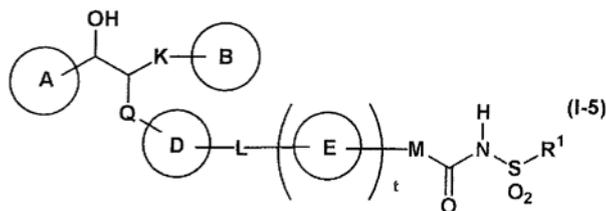
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

con un compuesto de azida, seguido por, si fuera necesario, una desprotección del grupo protector.

Esta reacción se conoce convencionalmente y se lleva a cabo, por ejemplo, mediante la reacción con un compuesto de azida (por ejemplo, azida de sodio, azida de litio, azida de trimetilsililo, azida de trimetilestano, azida de tributilestano, etc.) a una temperatura de 20 a 150°C en agua o un disolvente orgánico (benceno, tolueno, xileno, N,N-dimetilformamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, isopropanol, etc.) solo, o un disolvente mezclado que contiene dos o más disolventes de los mismos a una razón opcional y en presencia o ausencia de un aditivo (por ejemplo, bromuro de zinc, cloruro de litio, cloruro de amonio, ácido acético, ácido trifluoroacético, trietilamina, piridina, etc.).

25

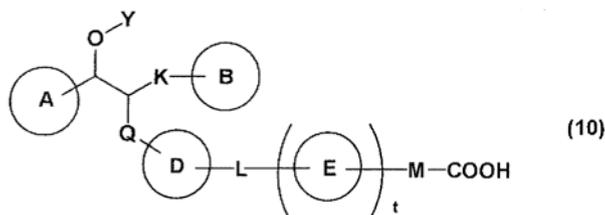
Entre los compuestos de fórmula (I), un compuesto en el que Z representa CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, concretamente, un compuesto de fórmula (I-5);



30

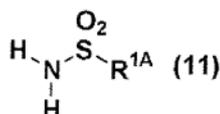
[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

puede producirse sometiendo un compuesto de fórmula (10):



[en la que todos los símbolos tienen los mismos significados tal como se describió anteriormente]

y un compuesto de fórmula (11):



5

[en la que R<sup>1A</sup> tiene el mismo significado que R<sup>1</sup>, pero, cuando la protección es necesaria, puede protegerse.]

a una amidación, seguido por una desprotección del grupo protector de hidroxilo y, si fuera necesario, una desprotección del grupo protector.

La amidación se conoce y sus ejemplos son

- 10 (1) un procedimiento usando un haluro de ácido,  
 (2) un procedimiento usando un anhídrido de ácido mezclado y  
 (3) un procedimiento usando un agente de condensación.

Tales procedimientos se ilustrarán específicamente tal como sigue.

- 15 (1) Un procedimiento usando un haluro de ácido se lleva a cabo, por ejemplo, de tal manera que se deja que el ácido carboxílico reaccione con un agente para producir un haluro de ácido (tal como cloruro de oxalilo, cloruro de tionilo, etc.) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter y tetrahidrofurano) o sin disolvente a de -20°C a temperatura de reflujo y se deja que el haluro de ácido resultante reaccione con una amina en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina) en un disolvente orgánico inerte (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter y tetrahidrofurano) a una temperatura de 0 a 40°C. También es posible realizar la reacción con un haluro de ácido a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (tal como dioxano y tetrahidrofurano) usando una disolución acuosa de álcali (tal como disolución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio o una disolución acuosa de hidróxido de sodio).
- 20

- 25 (2) Un procedimiento usando un anhídrido de ácido mezclado se lleva a cabo, por ejemplo, de tal manera que se deja que el ácido carboxílico reaccione con un haluro de ácido (tal como cloruro de pivaloilo, cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) o con un derivado de ácido (tal como cloroformiato de etilo y cloroformiato de isobutilo) a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter y tetrahidrofurano) o sin un disolvente en presencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y diisopropiletilamina) y se deja que el anhídrido de ácido mezclado resultante reaccione con una amina a de 0 a 40°C en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, dietil éter y tetrahidrofurano).

- 30 (3) Un procedimiento usando un agente de condensación se lleva a cabo, por ejemplo, de tal manera que se deja que el ácido carboxílico y una amina reaccionen a de 0 a 40°C con o sin 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) usando un agente de condensación (tal como 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (EDC), 1,1'-carbonyldiimidazol (CDI), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio y anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (PPA)) en presencia o ausencia de una base (tal como piridina, trietilamina, dimetilaminilina, dimetilaminopiridina y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno) en un disolvente orgánico (tal como cloroformo, diclorometano, N,N-dimetilformamida, dietil éter y tetrahidrofurano) o sin un disolvente.
- 35

Se prefiere que todas las reacciones (1), (2) y (3) se lleven a cabo en una atmósfera de gas inerte (tal como argón y nitrógeno) en una condición anhidra.

- 40 Los compuestos de fórmulas de (2) a (11) usados como materiales de partida o reactivos se conocen *per se* o pueden producirse fácilmente mediante métodos conocidos, tales como *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2ª Edición (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc (1999)) o métodos mostrados en los ejemplos.

En cada reacción en la presente memoria descriptiva, como resulta evidente para los expertos en la técnica, las reacciones que implican calentamiento pueden llevarse a cabo usando un baño de agua, un baño de aceite, un baño de arena o un microondas.

5 En cada reacción en la presente memoria descriptiva, puede usarse adecuadamente un reactivo soportado en un sólido que se soporta sobre un polímero de alto peso molecular (por ejemplo, poliestireno, poliacrilamida, polipropileno, polietilenglicol, etc.).

10 En cada reacción en esta descripción, el producto de reacción puede purificarse mediante técnicas de purificación general, tales como destilación a presión habitual o una presión reducida, cromatografía de líquidos de alta resolución usando gel de sílice o silicato de magnesio, cromatografía en capa fina, resina de intercambio iónico, resina eliminadora, cromatografía en columna, lavado, recristalización. La purificación puede llevarse a cabo para cada reacción o tras completar varias reacciones.

En la reacción usando el poliestireno en la presente memoria descriptiva, los productos de reacción pueden purificarse mediante medios de purificación general tales como lavar varias veces con disolvente (N,N-dimetilformamida, diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, tolueno, ácido acético/tolueno, etc.).

15 Toxicidad:

La toxicidad del compuesto de fórmula (I) de la presente invención es suficientemente baja y se confirmó que era suficientemente segura para usarse como productos farmacéuticos.

Aplicación a productos farmacéuticos:

20 Puesto que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es antagonista de los receptores de LPA (especialmente EDG-2), se cree que son útiles para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades relacionadas con EDG-2 (por ejemplo, enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, enfermedad provocada por disfunción secretora, enfermedad relacionada con el cerebro, enfermedad crónica, etc.).

25 Por ejemplo, para la enfermedad del sistema urinario, enfermedad de disfunción de vejiga neurogénica o hipertrofia prostática, y disuria (retraso en el inicio de la micción, extensión entre micciones, flujo urinario muy pequeño, micción interrumpida, dos etapas de micción, etc.), polaquiuria, micción nocturna, urodinia, etc. se conocen como síntomas con una enfermedad del sistema urinario. Síntomas urológicos similares son síntomas provocados por trastorno cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, tumor cerebral, esclerosis múltiple, síndrome de Shy-Drager, neoplasia de la médula espinal, hernia del núcleo, estenosis del canal medular, diabetes, etc. (tal como disuria (retraso en el inicio de la micción, extensión entre micciones, flujo urinario muy pequeño, micción interrumpida, dos etapas de micción), polaquiuria, micción nocturna, urodinia). Otro ejemplo de enfermedad del sistema urinario incluye síntoma de la vía urinaria inferior (por ejemplo, enfermedad con oclusión de la vía urinaria inferior), enfermedad inflamatoria de la vía urinaria inferior (tal como infección), cistitis intersticial, poliuria. Y se considera que estas enfermedades y síntomas se van a curar mediante los antagonistas del receptor de LPA.

35 Por ejemplo, para la enfermedad asociada con carcinoma, se dan tumor sólido, metástasis del tumor sólido, angiofibroma, mieloma, mieloma múltiple, sarcoma de Kaposi, leucemia. En el tumor sólido, se dan cáncer mamario, cáncer de pulmón, cáncer gástrico, carcinoma esofágico, cáncer del intestino grueso, cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer ovárico, tumor de células de la teca, androblastoma, cáncer de cuello uterino, carcinoma endometrial, cáncer de próstata, cáncer de riñón, carcinoma cutáneo, osteosarcoma, cáncer de páncreas, carcinoma de la vía urinaria, cáncer de tiroides y tumor cerebral tal como glioblastoma y neuroblastoma. Además, se piensa que la transición de infiltración carcinomatosa se suprime mediante el antagonista de receptor de LPA.

45 Por ejemplo, para la enfermedad proliferativa, se dan trastorno con angiogénesis aberrante (por ejemplo, reactivación aórtica, retinopatía diabética, glaucoma relacionado con angiogénesis, síntoma de la multiplicación de fibra de la lente cristalina, hiperplasia de la glándula tiroides (incluyendo enfermedad de Basedow), inflamación pulmonar, síndrome nefrótico y osteoporosis), obstrucción arterial, fibrosis pulmonar.

Por ejemplo para la enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, se dan psoriasis, nefropatía (por ejemplo, nefropatía por IgA), nefritis mediante otra inflamación/inmunopatía, hepatitis, síntoma de la neumonitis.

50 Por ejemplo, para la enfermedad provocada por la disfunción secretora, se da el fallo de la secreción mediante la anomalía del sistema nervioso autónomo, por ejemplo, para la enfermedad provocada por la disfunción secretora mediante anomalía del sistema nervioso autónomo, síndrome de Sjogren.

Por ejemplo, para la enfermedad relacionada con nervios / el cerebro, se dan infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral. También, para la enfermedad nerviosa relacionada con el dolor, dolor por cáncer, síndrome de dolor pélvico crónico, algesia, alodinia.

Por ejemplo, para la enfermedad crónica, se dan asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata,

prostatitis crónica, enfermedades provocadas por proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica, estreñimiento crónico.

El compuesto de fórmula (I) de la presente invención, una sal del mismo, un solvato del mismo, puede administrarse como preparación combinada combinando con otros productos farmacéuticos para el fin de

- 5 1) complementar y/o potenciar la prevención y/o el efecto del tratamiento del compuesto,
- 2) mejorar la farmacocinética y absorción y reducción de dosis del compuesto, y/o
- 3) reducir el efecto secundario del compuesto.

La preparación combinada del compuesto de fórmula (I) de la presente invención con otros productos farmacéuticos puede administrarse en forma de un agente combinado en el que ambos componentes se combinan en una preparación o puede estar en una forma en la que se administran por medio de preparaciones separadas. El caso de la administración por medio de preparaciones separadas incluye una administración simultánea y administraciones con diferencia de tiempo. En el caso de administraciones con diferencia de tiempo, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede administrarse en primer lugar seguido por la administración del otro producto farmacéutico o el otro producto farmacéutico puede administrarse en primer lugar seguido por la administración del compuesto de fórmula (I) de la presente invención. Los métodos para cada una de las administraciones son los mismos o diferentes.

No existe limitación particular para las enfermedades que muestran el efecto de prevención y/o tratamiento mediante la preparación combinada mencionada anteriormente, siempre que sea una enfermedad en la que el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de presente invención de fórmula (I) se complementen y/o se potencien.

20 El otro producto farmacéutico para complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención para la enfermedad del sistema urinario incluye otro agente terapéutico de enfermedad urológica tal como otro antagonista de receptor de LPA, agente bloqueante  $\alpha_1$ , agente anticolinérgico, inhibidor de  $5\alpha$ -reductasa y/o agente antiandrogénico. Pero el agente anticolinérgico se usa sólo para el caso sin hipertrofia prostática. Se usa principalmente como remedio de polaquiuria o enuresis para el caso sin hipertrofia prostática.

El otro producto farmacéutico para complementar y/o potenciar el efecto de prevención y/o tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención para la región de la enfermedad por carcinoma incluye tales como otro tratamiento de carcinoma del agente patológico.

30 Ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención en asma crónica incluyen esteroides, estimulante de adrenorreceptor  $\beta_2$ , antagonista del receptor de leucotrienos, inhibidor de la tromboxano sintetasa, antagonista del receptor de tromboxano  $A_2$ , inhibidor de liberación de mediadores, antihistaminas, derivados de xantina, agente anticolinérgico, inhibidor de citoquina, prostaglandinas, forskolina, inhibidor de la fosfodiesterasa, inhibidor de la elastasa, inhibidor de la metaloproteinasas, expectorante y antibiótico.

35 Ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención en hipertrofia prostática incluyen agente antiandrogénico, agente bloqueante del receptor  $\alpha_1$  e inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa,

40 Ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención en enfermedad provocada por la evolución de esclerosis arterial incluyen inhibidor de la HMG-CoA reductasa, preparaciones de fibrato, preparaciones de probucol, resina de intercambio aniónico, preparaciones de EPA, preparaciones de ácido nicotínico, inhibidor de la MTP (proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos), preparaciones de agonista de PPAR y otro agente antiipercolesterolemico.

45 Ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención en reumatismo incluyen fármaco antiinflamatorio no esteroideo, fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (fármaco antirreumático de actuación lenta), esteroides, agente inmunosupresores, preparaciones de enzimas antiinflamatorias, agentes condroprotectores, inhibidores de las células T, inhibidor de la  $TNF\alpha$  (incluye preparación de proteína tal como anticuerpo anti- $TNF\alpha$ ), inhibidor de la prostaglandina sintasa, inhibidor de IL-6 (incluye preparación de proteína tal como anticuerpo del receptor anti-IL-6), agonistas de interferón gamma, inhibidor de IL-1, prostaglandinas, inhibidor de la fosfodiesterasa, inhibidor de la metaloproteinasas.

55 Ejemplos de las otras preparaciones farmacéuticas para complementar y/o potenciar el efecto preventivo y/o de tratamiento del compuesto de fórmula (I) de la presente invención en dermatitis atópica incluyen esteroides, fármaco antiinflamatorio no esteroideo, agente inmunosupresor, prostaglandinas, agente antialérgico, depresor de liberación de mediadores, fármaco antihistamínico, preparaciones de la forskolina, inhibidor de la fosfodiesterasa,

preparaciones de Decoy tales como NF-kB, estimulador del receptor de cannabinoide-2.

El otro antagonista del receptor de LPA incluye tales como 3-((4-[4-((1-(2-clorofenil)etoxi)carbonilo)amino)-3-metil-5-isoxazolil]encil)sulfanil)propanoato de metilo.

5 El agente bloqueante  $\alpha_1$  incluye tales como clorhidrato de terazosina, clorhidrato de bunazosina, urapidilo, clorhidrato de tamsulosina, mesilato de doxazosina, clorhidrato de prazosina, indolamina, naftopidilo, clorhidrato de alfuzosina y AIO-8507L, etc.

10 El agente anticolinérgico incluye tales como clorhidrato de oxibutinina, cloruro de betanecol, clorhidrato de propiverina, bromuro de propantelina, bromuro de metilbenacticio, bromuro de butilescolamina, tartrato de tolterodina, cloruro de trospio, Z-338, UK-112166-04, KRP-197 (ONO-8025), darifenacina e YM-905 (succinato de solifenacina),

El inhibidor de la  $5\alpha$ -reductasa incluye tales como finasterida y GI-998745.

El agente antiandrogénico incluye tales como oxendolona, acetato de osaterona y bicalutamida.

15 El otro tratamiento de carcinoma de agente patológico incluye agente de alquilación (tal como clorhidrato de N-óxido de mostaza nitrogenada, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, tiotepa, carbocuna, busulfano), derivado de nitrosourea (tal como clorhidrato de nimustina, ranimustina), un antimetabolito (tal como metotrexato, mercaptopurina, 6-mercapropurínbósido, fluorouracilo, tegafur, UFT, carmofur, doxifluridina, citarabina, enocitabina), antibióticos anticancerígenos (tal como actinomicina D, mitomicina C, clorhidrato de daunorubicina, clorhidrato de doxorubicina, clorhidrato de aclarubicina, neocarzinostatina, pirarubicina, epirubicina, idarubicina, cromomicina A3, bleomicina, sulfato de peplomicina), alcaloide vegetal (tal como sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, sulfato de vindesina), hormona (tal como fosfato sódico de estramustina, mepitiostana, epitioestanol, citrato de tamoxifeno, fosfato de dietilestilbestrol, acetato de medroxiprogesterona), agente de inmunopotenciación (tal como lentinana, picibanilo, krestina, sizofilano, ubenimex, interferón), otros (tales como L-asparaginasa, clorhidrato de procarbazona, clorhidrato de mitoxantrona, cisplatino, carboplatino), etc.

25 Ejemplos de los esteroides para aplicación externa incluyen propionato de clobetasol, acetato de diflorasona, fluocinonida, furancarboxilato de monometasona, dipropionato de betamesona, butiropropionato de betamesona, valerato de betamesona, difluprednato, budesonida, valerato de diflucortolona, amcinonida, halcinonida, dexametasona, propionato de dexametasona, valerato de dexametasona, acetato de dexametasona, acetato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, acetopropionato de hidrocortisona, propionato de deprodon, valeroacetato de prednisolona, acetonido de fluocinolona, dipropionato de beclometasona, acetonido de triamcinonida, pivalato de flumetasona, prednisolona, propionato de beclometasona y fludrocortida.

30 Ejemplos de los esteroides para uso interno o inyección incluyen acetato de cortisona, hidrocortisona, fosfato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, prednisolona, acetato de prednisolona, succinato sódico de prednisolona, butilacetato de prednisolona, fosfato sódico de prednisolona, acetato de halopredona, metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, succinato sódico de metilprednisolona, triamicinolona, acetato de triamicinolona, acetonido de triamicinolona, dexametasona, acetato de dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, palmitato de dexametasona, acetato de parametasona y betametasona.

35 Ejemplos de los esteroides como inhalante incluyen propionato de beclometasona, propionato de fluticasona, budesonida, flunisolida, triamicinolona, ST-126P, ciclesonida, palomitonato de dexametasona, furancarboxilato de monometasona, sulfonato de prasterona, deflazacort, suleptanato de metilprednisolona y succinato sódico de metilprednisolona.

40 Ejemplos del estimulante adrenerreceptor  $\beta_2$  incluyen bromhidrato de fenoterol, sulfato de salbutamol, sulfato de terbutalina, fumarato de formoterol, xinafoato de salmeterol, sulfato de isoprotenol, sulfato de orciprenalina, sulfato de cloroprenalina, epinefrina, clorhidrato de trimetoquinol, sulfato de hexoprenalina, clorhidrato de procaterol, clorhidrato de tulobuterol, tulobuterol, clorhidrato de pirbuterol, clorhidrato de clenbuterol, clorhidrato de mabuterol, clorhidrato de ritodrina, bambuterol, clorhidrato de dopexamina, tartrato de meradrina, AR-C68397, levosalbutamol, R,R-formoterol, KUR-1246, KUL- 7211, AR-C89855 y S-1319.

Ejemplos del antagonista de receptor de leucotrienos incluyen hidrato de pranlukast, montelukast, zafirlukast, seratrodist, MCC-847, KCA-757, CD-615, YM-158, L-740515, CP-195494, LM-1484, RS-635, A-93178, S-36496, BIIL-284 y ONO-4057.

50 Ejemplos del inhibidor de la tromboxano sintetasa incluyen clorhidrato de ozagrel e imitrodast sódico.

Ejemplos del antagonista de receptor de tromboxano  $A_2$  incluyen seratrodist, ramatrobán, domitrobán cálcico dihidratado y KT-2-962.

Ejemplos del inhibidor de liberación de mediadores incluyen tranilast, cromoglicato sódico, anlexanox, repirinast, ibudilast, tazanolast y pemilolast potásico.

Ejemplos de las antihistaminas incluyen fumarato de ketotifeno, mequitazina, clorhidrato de azelastina, oxatomida, terfenadina, fumarato de emedastina, clorhidrato de epinastina, astemizol, ebastina, clorhidrato de cetirizina, bepotastina, fexofenadina, lolatadina, deslolatadina, clorhidrato de olopatadina, TAK-427, ZCR-2060, NIP-530, furoato de mometasona, mizolastina, BP-294, andolast, auranofina y acribastina.

5 Ejemplos de los derivados de xantina incluyen aminofilina, toeofilina, doxofilina, cipanfilina y diprofilina.

Ejemplos del agente anticolinérgico incluyen bromuro de ipratropio, bromuro de oxitropio, bromuro de flutropio, temiverina, bromuro de tiotropio y revatropato (UK-112166).

Ejemplos del inhibidor de citoquina incluyen tosilatato de suplatat (nombre comercial: IPD).

10 Ejemplos de las prostaglandinas (abreviadas a continuación en el presente documento como "PG") incluyen agonista de receptor de PG y antagonista de receptor de PG,

Ejemplos de receptor de PG incluyen receptores de PGE (EP<sub>1</sub>, EP<sub>2</sub>, EP<sub>3</sub>, EP<sub>4</sub>), receptores de PGD (DP, CRTH2), receptores de PGF (FP), receptores de PGI (IP) y receptores de TX (TP).

15 Ejemplos del inhibidor de la fosfodiesterasa incluyen, por ejemplo, rolipram, cilomilast (nombre comercial: Ariflo), Bay 19-8004, NIK-616, roflumilast (BY-217), cipamfillina (BGL-61063), atizolam (CP-80633), SCH-351591, YM-976, V-11294A, PD-168787, D-4386 e IC-485 como inhibidor de PDE-4.

Ejemplos del inhibidor de la elastasa incluyen ONO-5046, ONO-6818, MR-889, PBI-1101, EPI-HNE-4, R-665, ZD-0892, ZD-8321, GW-311616 y AE-3763

20 Ejemplos del expectorante incluyen licor amoniaco de *Foeniculum*, hidrogenocarbonato de sodio, clorhidrato de bromhexina, carbocisteína, clorhidrato de ambroxol, clorhidrato de ambroxol de liberación sostenida, clorhidrato de metilcisteína, acetilcisteína, clorhidrato de L-etilcisteína y tiloxapol.

Ejemplos del inhibidor de la HMG-CoA reductasa incluyen, por ejemplo, simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina y rosuvastatina.

Ejemplos de las preparaciones de fibrato incluyen, por ejemplo, fenofibrato, clinofibrato, clofibrato, clofibrato de aluminio, sinfibrato y bezafibrato.

25 Ejemplos de las preparaciones de probucol incluyen, por ejemplo, probucol.

Ejemplos de preparaciones de ácido nicotínico incluyen, por ejemplo, nicotinato de tocoferol, nicomol y niceritrol.

Ejemplos del otro agente antihipercolesterolémico incluyen, por ejemplo, colestiramina, esteroles de soja y colestimida.

30 Ejemplos del fármaco antiinflamatorio no esteroideo incluyen sasapirina, salicilato de sodio, aspirina, formulación de dialuminato de aspirina, diflunisal, indometacina, suprofen, ufenamato, dimetilisopropilazuleno, bufexamaco, felbinaco, diclofenaco, tolmetina sódica, clinorilo, fenbufeno, napmetona, proglumetacina, indometacinfarnesilo, acemetacina, maleato de proglumetacina, anfenaco sódico, mofezolaco, etodolaco, ibuprofeno, ibuprofenpiconol, naproxeno, flurbiprofeno, flurbiprofenaxetilo, ketoprofeno, fenoprofeno cálcico, tiaprofeneno, oxaprozina, pranoprofeno, loxoprofeno sódico, aluminoprofeno, zaltoprofeno, ácido mefenámico, mefenamato de aluminio, ácido tolfenámico, floctafenina, ketofenilbutazona, oxifenbutazona, piroxicam, tenoxicam, anpiroxicam, napagel crema, eprizol, clorhidrato de tiamida, clorhidrato de tinoridina, emorfazona, sulpirina, migrenina, Saridon, Sedes G, Amipilo N, Sorbon, antipiréticos del sistema de pirina, acetaminofeno, fenacetina, mesilato de dimetotiazina, formulación de simetrida y antipiréticos del sistema de antipirina,

40 Ejemplos del fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (fármaco antirreumático de actuación lenta) incluyen, por ejemplo, tioglucosa de oro, aurotiomato sódico, auranofina, actarit, preparaciones de D-penicilamina, lobenzarit disódico, buclamina, hidroxicloroquina y salazosulfapiridina.

Ejemplos de los agentes condroprotectores incluyen, por ejemplo, hialuronato sódico, glucosamina, sulfato de condroitina y polisulfato de glucosaminoglucano.

45 Ejemplos del inhibidor de la prostaglandina sintasa incluyen, por ejemplo, salazosulfapiridina, mesalazina, olsalazina, ácido 4-aminosalicílico, JTE-522, auranofina, carprofeno, difenpiramida, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, indometacina, ketoprofeno, lornoxicam, loxoprofeno, meloxicam, oxaprozina, parsalmida, piproxeno, piroxicam, piroxicam betadex, cinamato de piroxicam, indometacinato de tropina, zaltoprofeno y pranoprofeno.

No existe limitación particular para la razón en peso del compuesto de fórmula (I) con respecto a otros productos farmacéuticos.

Con respecto a otros productos farmacéuticos, dos o más cualquiera pueden combinarse y administrarse.

50 Con respecto a otros productos farmacéuticos que complementan y/o potencian el efecto de prevención y/o

tratamiento del compuesto de fórmula (I), se incluyen no sólo los que se han encontrado hasta ahora sino también los que se encontrarán en el futuro basándose en el mecanismo mencionado anteriormente.

5 Cuando el compuesto de fórmula (I) que se usa en la presente invención, o un fármaco concomitante con que combina el compuesto de fórmula (I) con otros fármacos se usa para el objetivo descrito anteriormente, se administra habitualmente sistémica o tópicamente por medio de una vía oral o parenteral.

10 La dosis de estos compuestos depende de la edad, peso y síntoma del paciente, el valor de recuperación, el método de administración, el tiempo de tratamiento, etc. En la práctica, sin embargo, se administran estos compuestos por vía oral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 1000 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 500 mg o más preferiblemente de 0,1 mg a 300 mg para un adulto, por vía parenteral una vez o varias veces al día cada uno en una cantidad de desde 0,01 mg hasta 500 mg, preferiblemente de 0,1 mg a 100 mg o más preferiblemente de 0,1 mg a 50 mg para un adulto o se administra de manera continua en la vena durante de 1 hora a 24 horas al día.

15 Ni que decir tiene que la dosis de estos compuestos puede ser inferior al valor mencionado anteriormente o puede tener que superar el intervalo mencionado anteriormente debido a que la dosis varía en diversas condiciones tal como se mencionó anteriormente.

Cuando se administra el compuesto de fórmula (I) que se usa en la presente invención, o una composición farmacéutica que comprende un fármaco concomitante con que combina el compuesto de fórmula (I) con otros fármacos, éstos se usan en forma de agente sólido o líquido para la administración oral, inyección, agente para aplicación externa, supositorio, colirios o inhalante para la administración parenteral.

20 Ejemplos del agente sólido para administración oral incluyen comprimido, píldora, cápsula, polvo y polvo granulado. Ejemplos de la cápsula incluyen cápsula dura y cápsula blanda.

25 En un agente sólido de este tipo para aplicación interna, se usan uno o más materiales activos en forma de preparación producida mediante un método habitual individualmente o en mezcla con un vehículo (por ejemplo, lactosa, manitol, glucosa, celulosa microcristalina, almidón), aglutinante (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, metasilicioaluminato de magnesio), disgregante (por ejemplo, fibrinoglicolato de calcio), deslizante (por ejemplo, estearato de magnesio), estabilizador, adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico) o similares. El agente sólido puede recubrirse con un agente de recubrimiento (por ejemplo, azúcar blanca, gelatina, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa) o dos o más capas. Alternativamente, el agente sólido puede encapsularse mediante un material que puede absorberse tal como gelatina.

30 Ejemplos del agente líquido para administración oral incluyen disolución acuosa farmacéuticamente aceptable, suspensión, emulsión, jarabe y elixir. En un agente líquido de este tipo, uno o más agentes activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en un diluyente comúnmente usado (por ejemplo, agua purificada, etanol, mezcla de los mismos). Además, un agente líquido de este tipo puede comprender un agente humectante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente edulcorante, un aromatizante, un conservante, un tampón.

El agente para administración parenteral puede estar en forma de, por ejemplo, pomada, gel, crema, compresa húmeda, pasta, linimento, nebulosa, inhalante, pulverizador, aerosol, colirio, gotas nasales o similares. Estos agentes contienen, cada uno, uno o más materiales activos y se preparan mediante cualquier método conocido o formulación usada comúnmente.

40 La pomada se prepara mediante cualquier formulación comúnmente usada o conocida. Por ejemplo, se trituran uno o más materiales activos o se disuelven en una base para preparar una pomada de este tipo. La base de la pomada que se usa se selecciona de materiales conocidos o comúnmente usados. En algún detalle, ácido alifático superior o éster del ácido alifático superior (por ejemplo, ácido adípico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, éster del ácido adípico, éster del ácido mirístico, éster del ácido palmítico, éster del ácido esteárico, éster del ácido oleico), cera (por ejemplo, cera de abeja, cera de ballena, ceresina), agente tensioactivo (por ejemplo, éster del ácido polioxietilentalquileterfosfórico), alcohol superior (por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, alcohol setostearílico), aceite de silicio (por ejemplo, dimetilpolisiloxano), hidrocarburo (por ejemplo, vaselina hidrófila, vaselina blanca, lanolina purificada, parafina líquida), glicol (por ejemplo, etilenglicol, dietilenglicol, propilenglicol, polietilenglicol, macrogol), aceite vegetal (por ejemplo, aceite de ricino, aceite de oliva, aceite de sésamo, aceite de trementina), aceite animal (aceite de visón, aceite de vitelino, escualano, escualeno), agua, acelerador de absorción y prevención de erupción puede usarse individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base puede comprender además un humectante, un conservante, un estabilizador, un antioxidante, un perfume.

55 El gel se prepara mediante cualquier formulación usada comúnmente o conocida. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar un gel de este tipo. La base de gel se selecciona de materiales usados comúnmente o conocidos. Por ejemplo, alcohol inferior (por ejemplo, etanol, alcohol isopropílico), agente gelificante (por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa), agente neutralizante (por ejemplo, trietanolamina, diisopropanolamina), agente tensioactivo (por ejemplo, monoestearato de polietilenglicol), goma, agua, acelerador de absorción y prevención de erupción se usan individualmente o en mezcla

de dos o más de los mismos. La base de gel puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume.

5 La crema se prepara mediante cualquier formulación usada comúnmente o conocida. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una crema de este tipo. La base de la crema se selecciona de materiales usados comúnmente o conocidos. Por ejemplo, éster del ácido alifático superior, alcohol inferior, hidrocarburo, alcohol polivalente (por ejemplo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol), alcohol superior (por ejemplo, 2-hexildecanol, cetanol), emulsionante (por ejemplo, polioxietilentalquil éter, éster del ácido alifático), agua, acelerador de la absorción, y prevención de erupción se usan individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de la crema puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume.

10 La compresa húmeda se prepara mediante cualquier formulación usada comúnmente o conocida. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que luego se extiende sobre un soporte para preparar una compresa húmeda de este tipo. La base de la compresa húmeda se selecciona de materiales usados comúnmente o conocidos. Por ejemplo, agente espesante (por ejemplo, ácido poliacrílico, polivinilpirrolidona, goma arábica, almidón, gelatina, metilcelulosa), agente humectante (por ejemplo, urea, glicerina, propilenglicol), carga (por ejemplo, caolín, óxido de zinc, talco, calcio, magnesio), agua, adyuvante de disolución, agente de pegajosidad y prevención de erupción pueden usarse individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base de la compresa húmeda puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume.

20 El agente de pegado se prepara mediante cualquier formulación usada comúnmente o conocida. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven en una base para preparar una mezcla amasada que luego se extiende sobre un soporte para preparar un agente de pegado de este tipo. La base del agente de pegado se selecciona de materiales usados comúnmente o conocidos. Por ejemplo, base de polímero, grasa y aceite, ácido alifático superior, agente de pegajosidad y prevención de erupción pueden usarse individualmente o en mezcla de dos o más de los mismos. La base del agente de pegado puede comprender adicionalmente un humectante, un antioxidante, un perfume.

25 El linimento se prepara mediante cualquier formulación usada comúnmente o conocida. Por ejemplo, uno o más materiales activos se disuelven, se suspenden o se emulsionan en agua, alcohol (por ejemplo, etanol, polietilenglicol), ácido alifático superior, glicerina, jabón, emulsionante, agente de suspensión, etc., individualmente o en combinación de dos o más de los mismos, para preparar un linimento de este tipo. El linimento puede comprender además un humectante, un antioxidante, un perfume.

30 Cada uno del aerosol, inhalante y pulverizador puede comprender un estabilizador tal como hidrogenosulfito de sodio y un tampón que pueda proporcionar isotonicidad tal como agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, citrato de sodio, ácido cítrico). Para el procedimiento para la preparación de pulverización, puede hacerse referencia a las patentes estadounidenses 2.868.691 y 3.095.355.

35 La inyección para administración parenteral puede estar en forma de disolución, suspensión, emulsión o inyección sólida para disolverse o suspenderse en un disolvente en uso. La inyección se prepara disolviendo, suspendiendo o emulsionando uno o más materiales activos en un disolvente. Como disolvente de este tipo puede usarse agua destilada para inyección, solución salina fisiológica, aceite vegetal, alcohol tal como propilenglicol, polietilenglicol y etanol, individualmente o en combinación. La inyección puede comprender además un estabilizador, un adyuvante de disolución (por ejemplo, ácido glutámico, ácido aspártico, Polysolvate 80 (nombre comercial)), un agente de suspensión, un emulsionante, un agente suavizante, un tampón, un conservante. La inyección se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, puede hacerse aséptico un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado que se ha preparado previamente o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes de su uso.

45 Los colirios para administración parenteral pueden estar en forma de suspensión, emulsión, formulación líquida para disolverse antes de su uso, o pomada, o pueden disolverse en un disolvente en uso.

50 Estos colirios se preparan mediante cualquier método conocido. Por ejemplo, se disuelven, suspenden o emulsionan uno o más materiales activos, en un disolvente. Como disolvente de este tipo para colirios pueden usarse agua purificada esterilizada, solución salina fisiológica y otros disolventes acuosos o no acuosos (por ejemplo, aceite vegetal), individualmente o en combinación. El colirio puede comprender un agente isotónico (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada), un agente de tamponamiento (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), un agente tensioactivo (por ejemplo, Polysolvate 80 (nombre comercial), estearato de polioxilo 40, aceite de ricino endurecido con poli(óxido de etileno)), un estabilizador (citrato de sodio, edetato de sodio), un conservante (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), etc. de manera apropiadamente selectiva según sea necesario. El colirio se esteriliza en la etapa final o se prepara mediante un procedimiento aséptico. Alternativamente, puede hacerse aséptico un agente sólido aséptico tal como un producto liofilizado que se ha preparado previamente o disolverse en agua destilada aséptica para inyección u otro disolvente antes de su uso.

El inhalante para administración parenteral puede estar en forma de aerosol, polvo para inhalación o líquido para inhalación. El líquido para inhalación puede disolverse o suspenderse en agua u otro medio apropiado en uso.

Estos inhalantes se preparan mediante cualquier método conocido.

Por ejemplo, el líquido para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados de manera apropiada a partir de conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), colorantes, agentes de tamponamiento (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio), agentes isotónicos (por ejemplo, cloruro de sodio, glicerina concentrada), agentes espesantes (por ejemplo, polímero de carboxivinilo), aceleradores de la absorción, según sea necesario.

El polvo para inhalación se prepara a partir de materiales seleccionados de manera apropiada de deslizantes (por ejemplo, ácido esteárico y sal del mismo), aglutinantes (por ejemplo, almidón, dextrina), vehículos (por ejemplo, lactosa, celulosa), colorantes, conservantes (por ejemplo, cloruro de benzalconio, parabeno), aceleradores de la absorción, si es necesario.

Con el fin de administrar el líquido para inhalación, se usa normalmente un pulverizador (por ejemplo, atomizador, nebulizador). Con el fin de administrar el polvo para inhalación, se usa normalmente un inhalador de polvo.

Otros ejemplos de la composición para administración oral incluyen medicación sublingual para administración sublingual, supositorios para administración rectal y óvulos vaginales para administración vaginal preparados mediante una formulación habitual que comprende uno o más materiales activos.

En referencia a la administración local del compuesto de fórmula (I) de la presente invención, el medicamento puede administrarse localmente al sitio de enfermedad. La forma de medicamento no se limita a su método de administración. El medicamento puede estar en forma de inyección que se administra a un sitio intramuscular, subcutáneo, orgánico o articular, agente sólido (tal como agente de incrustación, polvo granulado y polvo) o pomada.

La formulación de liberación sostenida del compuesto de fórmula (I) de la presente invención no se limita a su forma siempre que el medicamento pueda administrarse de manera continua al sitio de enfermedad. La formulación de liberación sostenida puede estar en forma de, por ejemplo, inyección de liberación sostenida (por ejemplo, formulación microencapsulada, formulación microesférica, formulación nanoesférica), formulación de incrustación (por ejemplo, formulación de tipo película).

Cada una de la formulación microencapsulada, formulación microesférica y formulación nanoesférica de la invención son composiciones farmacéuticas particuladas con un polímero biodegradable que comprende el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, o un fármaco concomitante con que combina el compuesto de fórmula (I) de la presente invención con otros fármacos como componentes activos.

Los ejemplos del polímero biodegradable de la invención incluyen polímeros de éster de ácido alifático y copolímeros de los mismos, ésteres de poli(ácido acrílico), poli(ácidos hidroxibutíricos), poli(oxalatos de alqueno), poliortoésteres, policarbonatos y poliaminoácidos. Estos compuestos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos. Los ejemplos de los polímeros de éster de ácido alifático y copolímeros de los mismos incluyen poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), poli(ácido cítrico), poli(ácido málico), y copolímero de ácido láctico-ácido glicólico. Estos compuestos pueden usarse individualmente o en combinación de dos o más de los mismos. Además de estos compuestos, pueden usarse ésteres de poli(ácido  $\alpha$ -cianoacrílico), poli(ácidos  $\beta$ -hidroxibutíricos), politrimetilenoxalatos, poliortoésteres, poliortocarbonatos, carbonatos de polietileno, poli(ácidos  $\gamma$ -bencil-L-glutámicos y poli-L-alaninas individualmente o en combinación de dos o más de los mismos. Entre estos compuestos se prefieren poli(ácidos lácticos), poli(ácidos glicólicos) y copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico, más preferiblemente copolímeros de ácido láctico-ácido glicólico.

El peso molecular promedio de estos polímeros biodegradables que van a usarse en la invención es preferiblemente de desde aproximadamente 2.000 hasta 800.000, más preferiblemente desde aproximadamente 5.000 hasta 200.000. Por ejemplo, el poli(ácido láctico) tiene preferiblemente un peso molecular promedio en peso de desde aproximadamente 5.000 hasta 100.000, más preferiblemente desde aproximadamente 6.000 hasta 50.000. El poli(ácido láctico) puede sintetizarse según cualquier método de preparación conocido *per se*. En el copolímero de ácido láctico-ácido glicólico, la razón de la composición del ácido láctico con respecto al ácido glicólico es preferiblemente de desde aproximadamente 100/0 hasta 50/50 (p/p), particularmente desde aproximadamente 90/10 hasta 50/50. El peso molecular promedio en peso de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico es preferiblemente de desde aproximadamente 5.000 hasta 100.000, más preferiblemente desde aproximadamente 10.000 hasta 80.000. El copolímero de ácido láctico-ácido glicólico puede sintetizarse según cualquier método de preparación conocido *per se*.

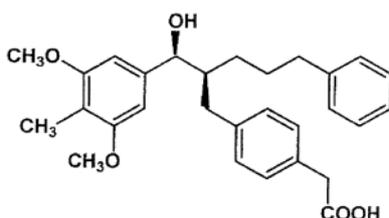
La expresión "peso molecular promedio en peso" tal como se usa en el presente documento pretende indicar el peso molecular en equivalencia de poliestireno determinado mediante cromatografía de permeación en gel (GPC).

El polímero biodegradable mencionado anteriormente puede cambiarse dependiendo de la intensidad de la actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) que se usa en la presente invención, o fármaco concomitante con que combina el compuesto de fórmula (I) con otros fármacos y los medicamentos deseados para liberarse siempre que se consigan los objetivos de la invención mencionados anteriormente. Por ejemplo, el polímero biodegradable puede usarse en una cantidad de desde aproximadamente 0,2 hasta 10.000 veces (en peso), preferiblemente desde

aproximadamente 1 hasta 1.000 veces (en peso), más preferiblemente desde aproximadamente 1 hasta 100 veces (en peso) la del material fisiológicamente activo.

La nomenclatura del compuesto de la presente invención se describe a continuación.

- 5 La nomenclatura en la presente memoria descriptiva se realizó por medio de un método según una regla de la IUPAC, o ACD/nombre o lote ACD/nombre (nombre comercial registrado, ambos fabricados por Advanced Chemistry Development Inc.), que es un sistema informatizado para denominar un compuesto generalmente según las normas de la IUPAC. Por ejemplo, un compuesto mostrado mediante lo siguiente:



se denomina ácido (4-((2S)-2-((S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético.

#### 10 Efecto de la invención:

Puesto que el compuesto de la presente invención de fórmula (I) de la presente invención, una sal del mismo, un solvato del mismo, es antagonista del receptor de LPA (especialmente EDG-2), es útil para la prevención y/o el tratamiento de enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, enfermedad por disfunción secretora, enfermedad relacionada con el cerebro o enfermedad crónica.

- 15

#### Mejor modo para llevar a cabo la invención

Los disolventes entre paréntesis muestran los disolventes que se desarrollan o los disolventes que se eluyen y las razones de los disolventes usados se encuentran en volumen en separaciones cromatográficas o CCF. El disolvente usado en la medición de RMN fue deuterocloroformo ( $\text{CDCl}_3$ ), a menos que se indique lo contrario.

- 20 Se confirmó mediante microscopio de polarización si el producto era amorfo.

#### Ejemplo 1

Ácido 2-{4-[5-fenil-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)pentil]fenoxi}benzoico:

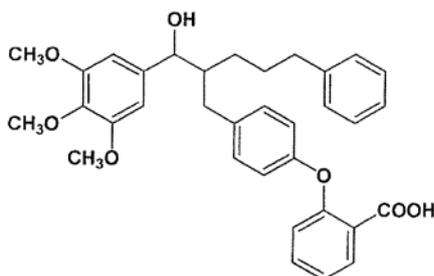
- 25 Se dejó que el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico reaccionara con cloruro de oxalilo, y se dejó que el cloruro del ácido resultante reaccionara con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina para obtener N,3,4,5-tetrametoxi-N-metilbenzamida. Se dejó que el compuesto resultante reaccionara con cloruro de 4-fenilbutilmagnesio para obtener 5-fenil-1-(3,4,5-trimetoxifenil)pentan-1-ona. Se dejó que el compuesto resultante reaccionara con diisopropilamina de litio y 2-[4-(bromometil)fenoxi]benzoato de metilo en presencia de N,N,N',N'',N'''-pentametildietilenoetriamina para obtener 2-{4-[5-fenil-2-(3,4,5-trimetoxibenzoil)pentil]fenoxi}benzoato de metilo. Se hidrolizó el compuesto resultante con hidróxido de sodio dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 30 CCF: Rf 0,43 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,19 (dd, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,30-7,08 (m, 8H), 7,04 (s, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,63 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 3,65 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,60 (t, 2H), 1,98-1,45 (m, 4H).

#### Ejemplo 2

Ácido 2-(4-{2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)benzoico:



- A una disolución de mezcla del compuesto producido en el ejemplo 1 (100 mg) en tetrahidrofurano (4 ml) y metanol (4 ml), se le añadió borohidruro de sodio (100 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 30:1 → 20:1) dando el compuesto del título (34 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 5 CCF: Rf 0,46 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,23 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,30-6,98 (m, 10H), 6,79 (d, 1H), 6,56-6,48 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 3,88-3,80 (m, 9H), 2,92-2,45 (m, 4H), 2,02 (m, 1H), 1,82-1,30 (m, 4H).
- 10 Ejemplo 2(1) al ejemplo 2(7)
- Usando ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico o un derivado de ácido carboxílico correspondiente, cloruro de 4-fenilbutilmagnesio o un reactivo de Grignard correspondiente, o 2-[4-(bromometil)fenoxi]benzoato de metilo o un derivado de cloruro de bencilo correspondiente, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 1 → ejemplo 2 dando cada uno de los siguientes compuestos.
- 15 Ejemplo 2(1)
- Ácido 2-(4-{2-[(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)benzoico:
- CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,23 (dd, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,30-7,04 (m, 8H), 7,00 (d, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,52-6,44 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 6H), 2,95-2,45 (m, 4H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,80-1,30 (m, 4H).
- 20 Ejemplo 2(2)
- Ácido 3-{2-[hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-fenilpentil}benzoico:
- CCF: Rf 0,28 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,98-7,88 (m, 2H), 7,40-7,02 (m, 7H), 6,58-6,46 (m, 2H), 4,62-4,54 (m, 1H), 3,88-3,78 (m, 9H), 2,95-2,44 (m, 4H), 2,05 (m, 1H), 1,80-1,15 (m, 4H).
- 25 Ejemplo 2(3)
- Ácido 2-(4-{2-[(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)-4-metilbenzoico:
- CCF: Rf 0,55 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,11 (d, 1H), 7,28-6,96 (m, 10H), 6,58 (s, 1H), 6,52-6,45 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 6H), 2,92-2,45 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,12-2,06 (m, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,42 (m, 4H).
- 30 Ejemplo 2(4)
- Ácido (4-{2-[(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil}fenil)acético:
- CCF: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,35-6,92 (m, 9H), 6,50-6,42 (m, 2H), 4,64 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,92-2,44 (m, 4H), 2,08-2,04 (m, 3H), 2,03-1,35 (m, 3H).
- 35 Ejemplo 2(5)
- Ácido (4-{2-[(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-6-fenilhexil}fenil)acético:
- CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,32-7,05 (m, 9H), 6,52-6,42 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 3,82-3,78 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,82-2,42 (m, 4H), 2,10-2,02 (m, 3H), 2,02-1,20 (m, 7H).
- 40 Ejemplo 2(6)
- Ácido (4-{2-[(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-tetrahydro-2H-piran-4-ilpentil}fenil)acético:
- CCF: Rf 0,67 (acetato de etilo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN; δ 7,19 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,51-6,45 (m, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,00-3,50 (m, 10H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,90-2,40 (m, 2H), 2,20-1,90 (m, 4H), 1,50-1,00 (m, 11H).

Ejemplo 2(7)

Ácido {4-[2-bencil-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]fenil}acético:

5 CCF: Rf 0,46 (cloroformo:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 2,06 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,69 (m, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 4,61 (d, 1H), 6,45 (s, 2H), 7,15 (m, 9 H).

Ejemplo 3

(4-{2-[(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acetato de metilo:

10 Se dejó que el ácido 3,5-dimetoxi-4-metilbenzoico reaccionara con cloruro de oxalilo, y se dejó que el cloruro de ácido resultante reaccionara con clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina para obtener N,3,5-trimetoxi-N,4-dimetilbenzamida. Se dejó que el compuesto resultante reaccionara con cloruro de 4-fenilbutilmagnesio para obtener 1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-5-fenilpentan-1-ona. Se dejó que el compuesto resultante reaccionara con diisopropilamina de litio y [4-(bromometil)fenil]acetato de metilo en presencia de N,N,N',N'',N'''-pentametildietilenotriamina para obtener {4-[2-(3,5-dimetoxi-4-metilbenzoiil)-5-fenilpentil]fenil}acetato de metilo.

15 Usando el compuesto obtenido, se llevó a cabo el procedimiento similar al ejemplo 2 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,32-7,02 (m, 9H), 6,50 (s, 1/2H), 6,44 (s, 3/2H), 4,60 (m, 1H), 3,81 (s, 3/2H), 3,78 (s, 9/2H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,90-2,42 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,75-1,05 (m, 4H).

Ejemplo 4(1) al ejemplo 4(4)

Se purificó el compuesto producido en el ejemplo 3 en las siguientes condiciones de HPLC para separar diastereómero syn (mezcla del ejemplo 4(1) con ejemplo 4(2)) y diastereómero anti (mezcla del ejemplo 4(3) con ejemplo 4(4)).

25 Condiciones de HPLC preparativa:

Columna: YMC-Pack SILO (250 x 30 mm) columna en gel de sílice de fase normal;

Disolvente de elución: hexano:tetrahidrofurano =85:15;

Velocidad de flujo: 25 ml/min;

Tiempo de retención: 37,03 min (diastereómero syn), 39,56 min (diastereómero anti).

30 Se llevó a cabo la purificación usando diastereómero syn y diastereómero anti obtenidos por el método anterior, mediante las siguientes condiciones de HPLC para separar cada uno de los siguientes compuestos.

Condiciones de HPLC preparativa:

Columna: CHIRALCEL OJ-H (2 cm $\phi$  x 25 cm) de fase normal ;

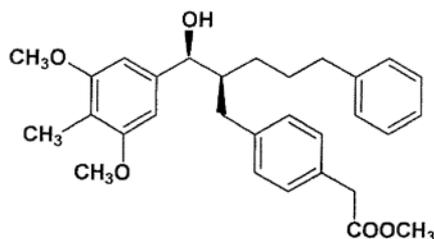
Disolvente de elución: metanol;

35 Velocidad de flujo: 9,5 ml/min;

Tiempo de retención: 27,50 min [Ejemplo 4(1)], 24,73 min [Ejemplo 4(2)], 40,56 min [Ejemplo 4(3)], 48,83 min [Ejemplo 4(4)]

Ejemplo 4(1)

(4-((2S)-2-[(S)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acetato de metilo:

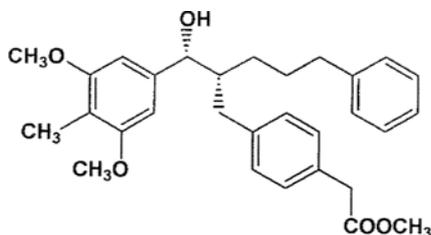


CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,27-7,02 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,68-1,10 (m, 4H).

5 Ejemplo 4(2)

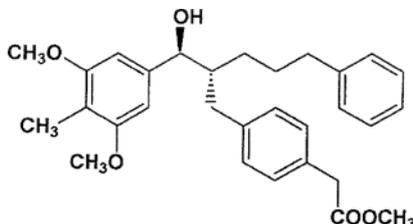
(4-((2R)-2-[(R)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acetato de metilo:



Los datos de CCF y <sup>1</sup>H-RMN fueron similares a aquéllos del ejemplo 4(1).

Ejemplo 4(3)

10 (4-((2R)-2-[(S)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acetato de metilo:

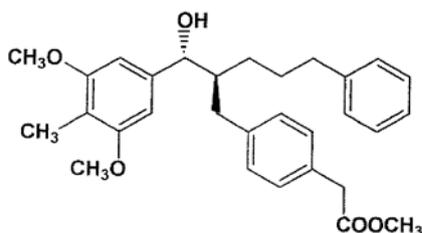


CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo =1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,25-7,04 (m, 9H), 6,44 (s, 2H), 4,59 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,78-1,38 (m, 4H).

15 Ejemplo 4(4)

(4-((2S)-2-[(R)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acetato de metilo:



Los datos de CCF y <sup>1</sup>H-RMN fueron similares a aquéllos del ejemplo 4(3).

Ejemplo 5(1)

20 Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

A una disolución en metanol (3 ml) del compuesto (100 mg) purificado en el ejemplo 4(1), se le añadió hidróxido de

sodio 1 N (3 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido por concentración. Se añadió agua al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (85 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,24-7,03 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 5(2) al ejemplo 5(4)

10 Usando cada uno de los compuestos purificados en el ejemplo 4(2) al 4(4) en lugar del compuesto purificado en el ejemplo 4 (1), se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 5(1) para obtener el siguiente compuesto de la presente invención.

Ejemplo 5(2)

Ácido (4-((2R)-2-[(R)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

Los datos de CCF y <sup>1</sup>H-RMN fueron similares a aquéllos del ejemplo 5(1).

15 Ejemplo 5(3)

Ácido (4-((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,05 (m, 9H), 6,43 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,55-2,45 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,78-1,58 (m, 4H).

20 Ejemplo 5(4)

Ácido (4-((2S)-2-[(R)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

Los datos de CCF y <sup>1</sup>H-RMN fueron similares a aquéllos del ejemplo 5(3).

Ejemplo 6

25 2-[4-(((1S\*)-1-[(R\*)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(metoximetoxi)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoato de (±)-metilo:

A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) de (±)-(1R\*,2R\*)-1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-1-(metoximetoxi)-5-fenilpentan-2-ol (142 mg) y 2-(4-hidroxifenoxi)-4-metilbenzoato de metilo (249 mg), se le añadieron trifenilfosfina (262 mg) y azodicarboxilato de dietilo (0,47 ml), seguido por agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1) para obtener el compuesto del título (128 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,62 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,66 (m, 1H), 1,85 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,59 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,77 (s, 6H), 3,81 (s, 3H), 4,33 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,76 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,85 (m, 5H), 7,15 (m, 5H), 7,79 (d, 1H),

35 Ejemplo 7

2-[4-(((1S\*)-1-[(R\*)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoato de (±)-metilo:

A una disolución en tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto (128 mg) producido en el ejemplo 6, se le añadió ácido clorhídrico 5 N (1 ml) y se agitó la mezcla a 50°C durante 20 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) dando el compuesto del título (113 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,78 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,56 (t, 2H), 3,70 (m, 1H), 3,81 (m, 9H), 4,34 (m, 1H), 4,95 (t, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,71 (s. a., 1H), 6,89 (m, 4H), 6,95 (m, 1H), 7,13 (m, 5H), 7,80 (d, 1H).

45 Ejemplo 8

Ácido ( $\pm$ )-2-[4-(((1S\*)-1-[(R\*)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 7 en lugar del compuesto purificado en el ejemplo 4(1), se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 5(1) dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,59 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,50-1,90 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,42 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 6,56 (s, 3H), 6,92-7,28 (m, 10 H), 8,10 (d, 1 H).

Ejemplo 9

2-[4-(((1S\*)-1-[(S\*)-(Benzoiloxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoato de metilo:

10 Usando el compuesto producido en el ejemplo 7 en lugar de ( $\pm$ )-(1R\*,2R\*)-1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-1-(metoximetoxi)-5-fenilpentan-2-ol y usando ácido benzoico en lugar de 2-(4-hidroxifenoxi)-4-metilbenzoato de metilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 6 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,24 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 10

15 2-[4-(((1S\*)-1-[(S\*)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoato de( $\pm$ )-metilo:

A una disolución en metanol (2 ml) del compuesto (43 mg) producido en el ejemplo 9, se le añadió carbonato de potasio (20 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 4:1) dando el compuesto del título (29 mg) que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,76 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,71 (d, 1H), 3,81 (m, 9H), 4,32 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,89 (s, 4H), 6,95 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 7,80 (d, 1H).

Ejemplo 11

25 Ácido ( $\pm$ )-2-[4-(((1S\*)-1-[(S\*)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil)oxi)fenoxi]-4-metilbenzoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 10 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 4(1), se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 5(1) dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,56 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

30  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,50-2,00 (m, 4H), 2,06-2,11 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,48-2,63 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,73-4,95 (m, 1H), 6,54-6,59 (m, 3H), 6,92-7,28 (m, 10H), 8,10 (d, 1H).

Ejemplo 12

(4S)-4-Bencil-3-(5-fenilpentanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona:

35 A una disolución en tetrahidrofurano (300 ml) de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona (26,58 g), se le añadió n-butil-litio 1,58 M (disolución en tetrahidrofurano; 100 ml) bajo una atmósfera de argón a  $-78^\circ\text{C}$  y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 40 minutos. A la mezcla, se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (100 ml) de cloruro de 5-fenilpentanoilo (32,4 g), seguido por agitación a  $-78^\circ\text{C}$  durante 5 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (55,29 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,71 (m, 4H), 2,72 (m, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,29 (dd, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,66 (m, 1H), 7,26 (m, 10H).

Ejemplo 13

(4S)-4-Bencil-3-((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona:

45 A una disolución en acetato de etilo (18 ml), se le añadió el compuesto (6,13 g) producido en el ejemplo 12 y 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído (3,60 g), trietilamina (5,07 ml), cloruro de trimetilsililo (3,47 ml) y cloruro de magnesio

(347 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se disolvió el residuo en metanol (18 ml) y se añadió ácido clorhídrico 1 N (1,8 ml) a ello. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 5 minutos y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1→19:1→9:1 →4:1) dando el compuesto del título (8,24 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,61 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,58 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,49 (dd, 1H), 2,57 (t, 2H), 3,09 (dd, 1H), 3,20 (d, 1H), 3,82 (s, 6H), 4,10 (m, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 6,63 (s, 2H), 7,19 (m, 10H).

#### 10 Ejemplo 14

(4S)-4-Bencil-3-((2R)-2-((S)-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentanoil)-1,3-oxazolidin-2-ona:

A una disolución en diclorometano (109 ml) del compuesto (28,2 g) producido en el ejemplo 13, se le añadió 2,6-lutidina (7 ml) y trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (13,7 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción y se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 49:1 →19:1 →9:1) dando el compuesto del título (32,5 g) que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,64 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,27 (s, 3H), -0,03 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,43 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,58 (dd, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 4,10 (m, 2H), 4,44 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 6,59 (s, 2H), 7,19 (m, 10H).

#### Ejemplo 15

(2S)-2-((S)-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentan-1-ol:

A una disolución en tetrahidrofurano (500 ml) del compuesto (31,59 g) producido en el ejemplo 14, se le añadió borohidruro de litio (10,9 g) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N a 0°C, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1 →20:1 →9:1) dando el compuesto del título (6,52 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,17 (s, 3H), 0,05 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 1,59 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 3,01 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,70 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 7,21 (m, 5H).

#### Ejemplo 16

Metanosulfonato de (2S)-2-((S)-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentilo:

A una disolución en tetrahidrofurano (4,4 ml) del compuesto (200 mg) producido en el ejemplo 15, se le añadió trietilamina (218 μl) y cloruro de mesilo (102 μl) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (253 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,76 (tolueno:acetato de etilo=9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,21 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 1,51 (m, 4H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,55 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 4,29 (dd, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,58 (d, 1H), 6,43 (s, 2H), 7,19 (m, 5H).

#### Ejemplo 17

terc-butil(((1S,2R)-1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-(yodometil)-5-fenilpentil]oxi)dimetilsilano:

A una disolución en acetona (4,4 ml) del compuesto (253 mg) producido en el ejemplo 16, se le añadió yoduro de sodio (654 mg) y se agitó la mezcla a 90°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (263 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,71 (hexano:acetato de etilo = 19:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,24 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,87 (m, 9H), 1,25 (m, 4H), 1,58 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,49 (m, 2H), 3,32 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,34 (d, 1H), 6,44 (s, 2H), 7,19 (m, 5H).

## Ejemplo 18

3-(3-((2S)-2-[(S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil}fenil)propanoato de metilo:

- 5 A una mezcla de zinc (276 mg) y N,N-dimetilformamida (0,8 ml), se le añadió 1,2-dibromoetano (18 µl), bajo atmósfera de argón, y se agitó la mezcla a 60°C durante 30 minutos. A la mezcla, se le añadió cloruro de trimetilsililo (50 µl), seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla, se le añadió una disolución en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) del compuesto (400 mg) producido en el ejemplo 17 a 0°C y se agitó la mezcla a 0°C durante 1 hora. A la mezcla, se le añadió una disolución en N,N-dimetilformamida (0,8 ml) de un complejo de
- 10 tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo (73 mg), tris(2-metilfenil)fosfina (171 mg) y 3-(3-yodofenil)propanoato de metilo (408 mg) y se agitó la mezcla a 40°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo y se filtró con Celite (nombre comercial). Se añadió ácido clorhídrico 0,01 N al filtrado, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 50:1
- 15 →20:1 →12:1) para dar el compuesto del título (186 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,17 (s, 3H), 0,03 (s, 3H), 0,94 (m, 9H), 1,19 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,67 (m, 9H), 3,67 (m, 3H), 3,81 (m, 6H), 4,68 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 7,19 (m, 9H).

## Ejemplo 19

- 20 3-(3-((2S)-2-[(S)-(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)propanoato de metilo:

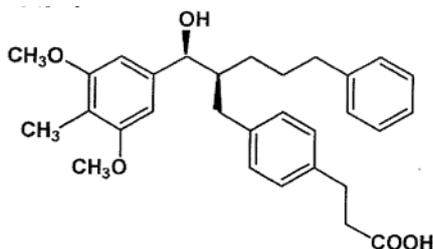
- A una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) del compuesto (186 mg) producido en el ejemplo 18, se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (2,66 ml) de fluoruro de tetrabutilamonio 1,0 M a 0°C, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución de cloruro de amonio acuosa saturada a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 0,01 N, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 19:1 →9:1 →6:1) dando el compuesto del título (129 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 25

CCF: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

- 30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,52 (m, 5H), 2,09 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,63 (m, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,91 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 4,59 (d, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,15 (m, 9H).

## Ejemplo 20

Ácido 3-(3-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)propanoico:



- 35 Usando el compuesto producido en el ejemplo 19 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 4(1), se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 5(1) dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,26 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,61 (m, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,90 (t, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,56 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,11 (m, 9H).

- 40 Ejemplo 20(1) al ejemplo 20(26)

Usando cloruro de 5-fenilpentanoilo o un derivado de cloruro de ácido correspondiente, 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído o un derivado de aldehído correspondiente, o 3-(3-yodofenil)propanoato de metilo o un derivado

de aril-halógeno correspondiente, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 12→ejemplo 13→ejemplo 14→ejemplo 15→ejemplo 16→ejemplo 17→ejemplo 18→ejemplo 19→ejemplo 20 dando cada uno de los siguientes compuestos de la presente invención.

Ejemplo 20(1)

- 5 Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,24-7,03 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,75-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 20(2)

- 10 Ácido (4-((2S)-2-[(S)-hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-7,02 (m, 9H), 6,53 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H), 1,67-1,14 (m, 4H).

Ejemplo 20(3)

- 15 Ácido (3-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,00 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,65-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 20(4)

- 20 Ácido 3-(4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)propanoico:

CCF: Rf 0,15 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,28 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,45 (t, 2H), 2,62 (m, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,93 (t, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,56 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,14 (m, 9H).

Ejemplo 20(5)

- 25 Ácido {4-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-(2-tienil)pentil}fenil}acético:

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,18 (d, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,86 (dd, 1H), 6,64 (dd, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,81-3,75 (m, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,69-2,57 (m, 3H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,44-1,15 (m, 2H).

Ejemplo 20(6)

- 30 Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxifenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-7,03 (m, 9H), 6,49 (d, 2H), 6,37 (t, 1H), 4,62 (d, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,46 (t, 2H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,69-1,16 (m, 4H).

Ejemplo 20(7)

- 35 Ácido (3-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)acético:

CCF: Rf 0,22 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,27 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 2,46 (t, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 4,59 (m, 3H), 6,49 (s, 2H), 6,74 (m, 3H), 7,16 (m, 6H).

Ejemplo 20(8)

- 40 Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)acético:

CCF: Rf 0,17 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,25 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,44 (t, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,56 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,81 (m, 2H), 7,05 (m, 4H), 7,20 (m, 3H).

Ejemplo 20(9)

5 Ácido 4-{{(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}benzoico:

CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,01-7,95 (m, 2H), 7,25-7,10 (m, 5H), 7,06-7,00 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,92 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,70-1,09 (m, 4H).

Ejemplo 20(10)

10 Ácido {4-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-(3-tienil)pentil]fenil}acético:

CCF: Rf 0,31 (hexano:acetato de etilo:ácido acético = 2:1:0,1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,29 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,46 (t, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,59 (d, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,08 (d, 2H), 7,17 (m, 3H).

Ejemplo 20(11)

15 Ácido 3-{{(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}benzoico:

CCF: Rf 0,52 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,97-7,91 (m, 2H), 7,37-7,01 (m, 7H), 6,50 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,91 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,70-1,13 (m, 4H).

Ejemplo 20(12)

20 Ácido 2-(4-{{(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)-2-metilpropanoico:

CCF: Rf 0,60 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,25-7,15 (m, 3H), 7,10-7,00 (m, 4H), 6,83 (d, 2H), 6,49 (s, 2H), 4,58 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,80 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 1H), 1,56 (s, 6H), 1,60-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 20(13)

25 Ácido 2-(4-{{(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenoxi)benzoico:

CCF: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,22 (dd, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,26-7,13 (m, 6H), 7,08-7,04 (m, 2H), 7,00-6,96 (in, 2H), 6,79 (dd, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,61 (d, 1H), 3,82 (s, 6H), 2,88 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,48 (t, 2H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,44-1,15 (m, 2H).

30 Ejemplo 20(14)

Ácido 2-(4-{{(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)-2-metilpropanoico:

CCF: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,03 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,82 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,70-1,20 (m, 4H), 1,59 (s, 6H).

35 Ejemplo 20(15)

Ácido (4-{{(2S)-2-[(S)-(2-cloro-4,5-dimetoxifenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil}acético:

CCF: Rf 0,24 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-6,94 (m, 10H), 6,81 (s, 1H), 5,13 (d, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,81 (dd, 1H), 2,56-2,36 (m, 3H), 2,19-2,05 (m, 1H), 1,77-1,24 (m, 4H).

40 Ejemplo 20(16)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,4-dimetoxifenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,24 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,58 (d, 1H), 6,84 (m, 3H), 7,15 (m, 9H).

5 Ejemplo 20(17)

Ácido (4-((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenoxibutil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,79 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,30 (d, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,87 (m, 8H), 4,78 (d, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,78 (dd, 2H), 6,92 (m, 1H), 7,19 (m, 6H).

10 Ejemplo 20(18)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3-cloro-2-tienil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-7,00 (m, 10H), 6,90-6,86 (m, 1H), 5,09 (d, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,60-2,37 (m, 3H), 2,25-2,11 (m, 1H), 1,71-1,20 (m, 4H).

15 Ejemplo 20(19)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(2,6-dimetoxi-3-piridinil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,48 (d, 1H), 7,24-7,00 (m, 9H), 6,27 (d, 1H), 4,76 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,55-2,34 (m, 3H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,66-1,12 (m, 4H).

20 Ejemplo 20(20)

Ácido 4-(4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)butanoico:

CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,00 (m, 9H), 6,50 (s, 2H), 4,60 (d, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,80 (dd, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,58 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,37 (t, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,05-1,90 (m, 3H), 1,70-1,10 (m, 4H).

25 Ejemplo 20(21)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il(hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,48 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,25 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,44 (t, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 3,60 (s, 2H), 4,25 (s, 4H), 4,55 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,15 (m, 9H).

30 Ejemplo 20(22)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-[4-(difluorometoxi)fenil](hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,34-7,02 (m, 13H), 6,50 (t, 1H), 4,67 (d, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,45 (t, 2H), 2,07-1,95 (m, 1H), 1,66-1,11 (m, 4H).

35 Ejemplo 20(23)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-hidroxi(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,25-7,01 (m, 9H), 6,94 (s, 2H), 4,54 (d, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,67 (s, 6H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,66-1,10(m, 4H).

40 Ejemplo 20(24)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-[3-(ciclopentiloxi)-4-metoxifenil](hidroxi)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,25-7,00 (m, 9H), 6,87-6,80 (m, 3H), 4,80-4,73 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,81 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,43 (t, 2H), 2,04-1,75 (m, 7H), 1,65-1,49 (m, 4H), 1,40-1,10 (m, 2H).

5 Ejemplo 20(25)

Ácido (4-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil}fenil)acético:

CCF: Rf 0,45 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,22-7,09 (m, 7H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,63 (s, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,55 (t, 2H), 2,10-1,99 (m, 4H), 1,69-1,43 (m, 2H).

10 Ejemplo 20(26)

Ácido {4-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]fenil}acético:

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,22-7,04 (m, 8H), 6,53 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,82 (dd 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,62-2,28 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,70-1,30 (m, 2H).

15 Ejemplo 21

Ácido (4-((2R)-2-[(R)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-4-fenilbutil}fenil)acético:

Usando (4R)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona en lugar de (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona, cloruro de 4-fenilbutanoilo en lugar de cloruro de 5-fenilpentanoilo y (4-yodofenil)acetato de metilo en lugar de 3-(3-yodofenil)propanoato de metilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 12 → ejemplo 13 → ejemplo 14 → ejemplo 15 → ejemplo 16 → ejemplo 17 → ejemplo 18 → ejemplo 19 → ejemplo 20 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 ejemplo 16 → ejemplo 17 → ejemplo 18 → ejemplo 19 → ejemplo 20 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,41 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,22-7,09 (m, 7H), 7,00-6,95 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 4,64 (d, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,54 (t, 2H), 2,10-1,98 (m, 4H), 1,69-1,42 (m, 2H).

25 Ejemplo 22

2-((2S)-2-[(S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi}(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)oxi)benzoato de metilo:

Usando el compuesto del ejemplo 15 en lugar de (±)-(1R\*,2R\*)-1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-1-(metoximetoxi)-5-fenilpentan-2-ol, y 2-hidroxibenzoato de metilo en lugar de 2-(4-hidroxifenoxi)-4-metilbenzoato de metilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 6 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades.

30 CCF: Rf 0,73 (hexano:diel éter = 4:1),

Ejemplo 23

Ácido 2-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)oxi)benzoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 22 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 18, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 19 → ejemplo 20 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

35 propiedades físicas.

CCF: Rf 0,64 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,73 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 4,12 (m, 2H), 4,87 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,17 (m, 6H), 7,48 (m, 1H), 8,13 (d, 1H).

Ejemplo 23(1) al ejemplo 23(4)

40 Usando un derivado de fenol correspondiente en lugar de 2-hidroxibenzoato de metilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 22 → ejemplo 23 dando cada uno de los siguientes compuestos de la presente invención.

Ejemplo 23(1)

Ácido 3-(((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)oxi)benzoico:

CCF: Rf 0,098 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,70 (d, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,42-7,06 (m, 7H), 6,49 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,74 (s, 6H), 2,58 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,95-1,20 (m, 4H).

5 Ejemplo 23(2)

Ácido 4-(((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)oxi)benzoico:

CCF: Rf 0,64 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,59 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 4,05 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,81 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,93 (d, 2H), 7,18 (m, 5H), 8,04 (d, 2H).

10 Ejemplo 23(3)

Ácido [3-(((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)oxi)fenil]acético:

CCF: Rf 0,31 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,32-7,08 (m, 6H), 6,92-6,78 (m, 3H), 6,47 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,08-1,20 (m, 5H), 2,07 (s, 3H).

15 Ejemplo 23(4)

Ácido [4-(((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)oxi)fenil]acético:

CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,08 (m, 7H), 6,86 (d, 2H), 6,47 (s, 2H), 4,81 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,59 (s, 2H), 2,62-2,50 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,80-1,20 (m, 4H).

20 Ejemplo 24

1-((2S)-2-[(S)-((terc-butil(dimetil)silil)oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-2-carboxilato de etilo:

A una disolución en dimetilformamida (2 ml) de hidruro de sodio al 60% (24 mg), se le añadió una disolución en N,N-dimetilformamida (2 ml) de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo (78 mg) bajo atmósfera de argón. Se agitó la mezcla a 50°C durante 30 minutos. A la mezcla, se le añadió el compuesto (200 mg) producido en el ejemplo 16 a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 50°C durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N a temperatura ambiente, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 10:1) dando el compuesto del título (166 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

30 CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-7,02 (m, 5H), 6,91 (dd, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,06 (dd, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,79 (s, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,60-1,00 (m, 4H), 1,27 (t, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

Ejemplo 25

35 Ácido 1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-2-carboxílico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 24 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 18, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 19 → ejemplo 20 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades.

CCF: Rf 0,49 (diclorometano:metanol = 9:1);

40 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,26-7,00 (m, 6H), 6,79 (dd, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 4,26 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,58-1,08 (m, 4H).

Ejemplo 25(1) al ejemplo 25(4)

Usando un derivado de anillo heterocíclico correspondiente en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 → ejemplo 25 dando cada uno de los compuestos de la presente

invención.

Ejemplo 25(1)

Ácido 1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxílico:

CCF: Rf 0,19 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,30-7,04 (m, 5H), 6,50 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,80-1,10(m, 4H).

Ejemplo 25(2)

Ácido 1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-3-carboxílico:

CCF: Rf 0,66 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

- 10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,25 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,45 (s, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 7,21 (m, 3H), 7,36 (t, 1H).

Ejemplo 25(3)

Ácido (1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-imidazol-4-il)acético:

CCF: Rf 0,16 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 15  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,00 (sa, 1H), 7,28-7,10 (m, 3H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,68 (sa, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,74-3,50 (m, 2H), 2,60-2,20 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,80-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 25(4)

Ácido (1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)acético:

CCF: Rf 0,38 (diclorometano:metanol = 4:1);

- 20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,28-7,12 (m, 3H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,56 (s, 2H), 4,55 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,34 (s, 2H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,45-1,10 (m, 2H),

Ejemplo 26

(1-((2S)-2-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-3-il)acetonitrilo:

- 25 Usando 1H-pirrol-3-ilacetonitrilo en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  -0,19 (s, 3H), 0,04 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,13 (m, 1H), 1,42 (m, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,46 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,65 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,97 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 6,44 (m, 4H), 7,07 (m, 2H), 7,22 (m, 3H).

- 30 Ejemplo 27

Ácido (1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-3-il)acético:

- 35 A una disolución en etanol (2 ml) del compuesto (95 mg) producido en el ejemplo 26, se le añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 5 N (1 ml), y se dejó que la mezcla reaccionara con microondas de 80 W a 150°C y 15 bar durante 45 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) dando el compuesto del título (75 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

- 40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,18 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,96 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 6,06 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,55 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 7,21 (m, 3H).

Ejemplo 28

Ácido (1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-indol-3-il)acético:

Usando ácido 1H-indol-3-ilacético en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,47 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,42 (t, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 4,12 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,65 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,99 (m, 3H), 7,15 (m, 6H), 7,57 (d, 1H).

Ejemplo 29

(1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)metanol:

10 A una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de aluminiohidruro de litio (15 mg), se le añadió una disolución en tetrahidrofurano (1 ml) de 1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (producido mediante un método similar al ejemplo 24 usando el compuesto producido en el ejemplo 16 y 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo) (40 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron una disolución de sulfato de sodio acuosa saturada, sulfato de magnesio anhidro y acetato de etilo sucesivamente, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se filtró la mezcla y se concentró el filtrado dando el compuesto del título (35 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,23 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,30-7,05 (m, 6H), 6,45 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,50 (d, 2H), 4,21 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,20 (m., 1H), 2,06 (s, 3H), 1,78-1,12 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).

Ejemplo 30

20 1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-4-(clorometil)-1H-pirazol:

A una disolución en tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto (100 mg) producido en el ejemplo 29, se le añadieron trietilamina (52  $\mu\text{l}$ ), cloruro de litio (15,8 mg) y cloruro de metanosulfonilo (22  $\mu\text{l}$ ) a 0°C, y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo, y entonces se filtró. Se concentró el filtrado dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

25 CCF: Rf 0,70 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,44 (s, 1H), 7,28-7,04 (m, 6H), 6,45 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,21 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,50 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,70-1,08 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,171 (s, 3H).

Ejemplo 31

(1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)acetonitrilo:

30 A una disolución en dimetilsulfóxido (2 ml) del compuesto producido en el ejemplo 30, se le añadió cianuro de sodio (46 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (88 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

35 CCF: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,37 (s, 1H), 7,30-7,05 (m, 6H), 6,45 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,75-1,02 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,17 (s, 3H).

Ejemplo 32

Ácido (1-((2S)-2-((S)-((3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)acético:

40 A una disolución en etanol del compuesto producido en el ejemplo 31, se le añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 5 N, y se agitó la mezcla a 80°C durante 2 horas. Se añadió la mezcla de reacción al ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

45 CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,46 (s, 1H), 7,28-7,05 (m, 6H), 6,52 (s, 2H), 4,42-4,35 (m, 2H), 4,06 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,85-1,02 (m, 4H).

## Ejemplo 33

1-((2S)-2-[(S)-{(terc-butil(dimetil)silil)oxi}(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carbaldehído:

5 A una disolución en acetato de etilo (1 ml)-dimetilsulfóxido (1 ml) del compuesto (160 mg) producido en el ejemplo 29, se le añadieron trietilamina (248  $\mu$ l) y un complejo de trióxido de azufre - piridina (142 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (274 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:dietil éter = 4:1);

10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  9,78 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,28-7,03 (m, 5H), 6,44 (s, 2H), 4,74 (d, 1H), 4,26 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,76-1,39 (m, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).

## Ejemplo 34

(2E)-3-(1-((2S)-2-[(S)-{(terc-butil(dimetil)silil)oxi}(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo:

15 A una disolución en tetrahidrofurano (0,5 ml) de 2-(dietoxifosforil)acetato de etilo (100 mg), se le añadió hidruro de sodio (10,7 mg) bajo atmósfera de argón a 0°C. Se agitó la mezcla durante 10 minutos, una disolución en tetrahidrofurano (1,5 ml) del compuesto (274 mg) producido en el ejemplo 33, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 9:1  $\rightarrow$  4: 1) dando el compuesto del título (112 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,56 (hexano:dietil éter = 4:1);

25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,63 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,12 (m, 3H), 7,10-7,03 (m, 2H), 6,45 (s, 2H), 6,12 (d, 1H), 4,71 (d, 1H), 4,28-4,17 (m, 3H), 3,97 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,52-2,42 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,71-1,37 (m, 3H), 1,32 (t, 3H), 1,12 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,03 (s, 3H), -0,17 (s, 3H).

## Ejemplo 35

Ácido (2E)-3-(1-((2S)-2-[(S)-{(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)acrílico:

30 Usando el compuesto producido en el ejemplo 34 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 18, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 19  $\rightarrow$  ejemplo 20 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,20 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 4,15 (dd, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,24 (m, 4H), 7,60 (d, 1H), 7,73 (s, 1H).

## Ejemplo 36

35 3-(1-((2S)-2-[(S)-{(3,5-Dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)propanoato de etilo:

40 Usando el compuesto producido en el ejemplo 34 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 18, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 19, y a una disolución en metanol (5 ml) del (2E)-3-(1-((2S)-2-[(S)-{(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)acrilato de etilo resultante (39 mg), se le añadió paladio al 10% sobre carbono (8 mg). Se agitó la mezcla bajo atmósfera de gas hidrógeno a temperatura ambiente durante 8 horas. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado dando el compuesto del título (39 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,35 (s, 1H), 7,29-7,12 (m, 3H), 7,10-7,04 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,53 (s, 2H), 4,77 (d, 1H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,77 (t, 2H), 2,64-2,38 (m, 4H), 2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,12(m, 1H).

## Ejemplo 37

Ácido 3-(1-((2S)-2-[(S)-{(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-il)propanoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 36 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 4(1), se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 5(1) dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:3);

- 5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,23 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,55 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,79 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,34 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,35 (s, 1H).

Ejemplo 38

1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-3-carbaldehído:

- 10 Usando 1H-pirazol-3-carbaldehído en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCFAP: Rf 0,22 (hexano:acetato de etilo = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  9,92 (s, 1H), 7,30-7,05 (m, 6H), 6,73 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,72 (d, 1H), 4,30 (dd, 1H), 4,11 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,49 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,75-1,10 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).

Ejemplo 39

- 15 Ácido 3-(1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-3-il)propanoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 38 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 33, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 34 → ejemplo 36 → ejemplo 37 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,32-7,05 (m, 6H), 6,53 (s, 2H), 6,01 (d, 1H), 4,39 (d, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,97 (t, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,70-1,55 (m, 2H), 1,40-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 40

Ácido (1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-3-il)acético:

- 25 Usando el compuesto producido en el ejemplo 38 en lugar de 1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 29 → ejemplo 30 → ejemplo 31 → ejemplo 32 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (cloroformo:metanol = 9:1);

- 30  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,23 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 4,09 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,43 (d, 1H), 6,13 (d, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,20 (m, 4H).

Ejemplo 41(1) al ejemplo 41(2)

Usando 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 dando cada uno de los compuestos que tienen las siguientes propiedades físicas.

- 35 Ejemplo 41(1)

1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato de etilo:

CCF: Rf 0,63 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

- 40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,28-7,04 (m, 6H), 6,55 (s, 2H), 4,67 (d, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,25 (q, 2H), 3,80 (s, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,60-1,20 (m, 4H), 1,32 (t, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,00 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

Ejemplo 41(2)

1-((2S)-2-((S)-[terc-butil(dimetil)silil]oxi)(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato de etilo:

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,06 (m, 6H), 6,47 (s, 2H), 4,78 (d, 1H), 4,37 (q, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,48 (m, 2H), 2,08 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,72-1,20 (m, 4H), 1,37 (t, 3H), 0,95 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

5 Ejemplo 42(1) al ejemplo 42(2)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 41(1) o el compuesto producido en el ejemplo 41(2) en lugar de 1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 29 → ejemplo 30 → ejemplo 31 → ejemplo 32 dando cada uno de los siguientes compuestos.

10 Ejemplo 42(1)

Ácido (1-((2S)-2-((S)-((3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-3-metil-1H-pirazol-5-il)acético:

CCF: Rf 0,19 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,32-7,04 (m, 5H), 6,54 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,15-3,90 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,51 (d, 2H), 2,65-2,38 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,75-1,10 (m, 4H).

15 Ejemplo 42(2)

Ácido (1-((2S)-2-((S)-((3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-5-metil-1H-pirazol-3-il)acético:

CCF: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,32-7,04 (m, 5H), 6,52 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,72-1,16 (m, 4H).

20 Ejemplo 43(1) al ejemplo 43(2)

Usando 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 → ejemplo 29 dando cada uno de los compuestos que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 43(1)

25 (1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanol;

CCFAP: Rf 0,41 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,30-7,02 (m, 6H), 6,44 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 4,15 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,80-1,10 (m, 4H), 0,94 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).

Ejemplo 43(2)

30 (1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)metanol:

CCFAP: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,36 (s, 1H), 7,28-7,04 (m, 5H), 6,48 (s, 2H), 4,80 (d, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 2,52 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,78-1,10 (m, 4H), 0,97 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,14 (s, 3H).

35 Ejemplo 44(1) al ejemplo 44(2)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 43(1) o el compuesto producido en el ejemplo 43(2) en lugar de 1-((2S)-2-((S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 29 → ejemplo 30 → ejemplo 31 → ejemplo 32 obteniendo el siguiente compuesto.

40 Ejemplo 44(1)

Ácido (1-((2S)-2-((S)-((3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)acético:

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,29-7,05 (m, 6H), 6,54 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,27 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 2,62-

2,38 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,70-1,52 (m, 2H), 1,38-1,05 (m, 2H).

Ejemplo 44(2)

Ácido (1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-5-metil-1H-pirazol-4-il)acético:

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,43 (s, 1H), 7,29-7,04 (m, 5H), 6,55 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 2,62-2,38 (m, 2H), 2,18 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,80-1,10 (m, 4H).

Ejemplo 45

Ácido 3-(1-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-3-il)propanoico:

- 10 Usando 1-((2S)-2-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo (producido llevando a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 usando el compuesto producido en el ejemplo 16 y 1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en lugar de 1-((2S)-2-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 29  $\rightarrow$  ejemplo 33  $\rightarrow$  ejemplo 34  $\rightarrow$  ejemplo 36  $\rightarrow$  ejemplo 37 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 15 CCF: Rf 0,21 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,19 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,94 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,51 (t, 1H), 7,14 (m, 5H).

Ejemplo 46

(3S)-3-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-6-fenilhexanonitrilo:

- 20 Usando el compuesto producido en el ejemplo 17 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 30, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 31 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 8:1);

- 25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,30-7,09 (m, 5H), 6,41 (s, 2H), 4,55 (d, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,63-2,52 (m, 3H), 2,37 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,94-1,84 (m, 1H), 1,75-1,39 (m, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,20 (s, 3H).

Ejemplo 47

(3 S)-3-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-6-fenilhexanal:

- 30 A una disolución en tolueno (7 ml) del compuesto (357 mg) producido en el ejemplo 46, se le añadió una disolución de hidruro de diisobutilaluminio 1,01 M (1,5 ml) bajo atmósfera de argón a  $-78^\circ\text{C}$ . Se agitó la mezcla de reacción a  $-78^\circ\text{C}$  durante 10 minutos y a  $0^\circ\text{C}$  durante 50 minutos. Con enfriamiento con hielo, se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 N, seguido por agitación. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, se lavó la mezcla con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (370 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo = 8:1).

- 35 Ejemplo 48

Ácido (3S)-3-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-6-fenilhexanoico:

- 40 A una disolución mezclada de alcohol terc-butílico (8 ml) con agua (2 ml) del compuesto (370 mg) producido en el ejemplo 47, se le añadieron 2-metil-2-buteno (0,37 ml), dihidrogenofosfato de sodio (138 mg) y clorito de sodio (260 mg), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 70 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N, y se diluyó la mezcla con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró dando el compuesto del título (320 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,13 (hexano:acetato de etilo = 2:1).

Ejemplo 49

- 45 4-(((3S)-3-[(S)-{terc-butil(dimetil)silil}oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-6-fenilhexanoil)amino)-3-hidroxi-butanoato de metilo:

5 A una disolución en diclorometano (10 ml) del compuesto (320 mg) producido en el ejemplo 48, se le añadieron clorhidrato de 4-amino-3-hidroxi-butanoato de metilo (218 mg), trietilamina (0,23 ml), 1-hidroxibenzotriazol (148 mg) y clorhidrato de 1-etil-3-[3-(dimetilamino)propil]carbodiimida (247 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, y se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada, ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) dando el compuesto del título (330 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,36 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,31-7,12 (m, 5H), 6,43 (s, 2H), 5,86-5,77 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,07-3,96 (m, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (t, 1H), 3,47-3,35 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 2H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,35 (d, 1H), 2,11-2,02 (m, 4H), 1,75-1,22 (m, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,16 (s, 3H).

Ejemplo 50

15 4-((3S)-3-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-6-fenilhexanoil]amino)-3-oxobutanoato de metilo:

20 A una disolución en diclorometano (5 ml) del compuesto producido en el ejemplo 49 (99 mg), se le añadió 1,1,1-tris(acetoxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (105 mg de reactivo de Dess-Martin), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se diluyó la mezcla de reacción con diclorometano, se lavó con una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) dando el compuesto del título (61 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,29-7,12 (m, 5H), 6,44 (s, 2H), 6,08 (t, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,17-4,12 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 5H), 1,74-1,22 (m, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,17 (s, 3H).

Ejemplo 51

(2-((2S)-2-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil]-1,3-tiazol-5-il)acetato de metilo:

30 A una disolución en tolueno (3 ml) del compuesto (30 mg) producido en el ejemplo 50, se le añadió 1,3-ditia-2,4-difosfetan-2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenilo) (reactivo de Lawesson, 23 mg). Se sometió a reflujo la mezcla durante 30 minutos y se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1) dando el compuesto del título (28 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

35  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,40 (t, 1H), 7,28-7,08 (m, 5H), 6,48 (s, 2H), 4,71 (d, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,78 (d, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,09 (dd, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,16-2,03 (m, 4H), 1,71-1,23 (m, 4H), 0,92 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), -0,18 (s, 3H).

Ejemplo 52

Ácido (2-((2S)-2-[(S)-((3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1,3-tiazol-5-il)acético:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 51, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 20 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

40 CCF: Rf 0,33 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,42 (s, 1H), 7,19-6,99 (m, 5H), 6,58 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,14 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,44 (t, 2H), 2,26-2,13 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,61-1,15 (m, 4H).

Ejemplo 53

45 (2-((2S)-2-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentil]-1,3-oxazol-5-il)acetato de metilo:

A una disolución en dicloroetano (5 ml) de trifenilfosfina (137 mg) y yodo (132 mg), se le añadieron una disolución en diclorometano (5 ml) del compuesto (104 mg) producido en el ejemplo 50 y trietilamina (0,15 ml), y se agitó la mezcla a 35°C durante 3,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) dando el compuesto del título (29 mg) que tiene las siguientes

propiedades físicas.

CCF: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,28-7,09 (m, 5H), 6,80 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,71-1,19 (m, 4H), 0,91 (s, 9H), 0,01 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

Ejemplo 54

Ácido (2-((2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil)-1,3-oxazol-5-il)acético:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 53 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 19, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 20 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,21-7,01 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,57 (d, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,47 (t, 2H), 2,30-2,16 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 1,59-1,12 (m, 4H).

Ejemplo 55

Ácido (2R)-2-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentanoico:

A una disolución mezclada de tetrahidrofurano (75 ml) con agua (25 ml), el compuesto (4,97 g) producido en el ejemplo 13, una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% (10 ml) se le añadió una suspensión de hidróxido de litio (2,43 g) a 0°C, y se agitó la mezcla a 0°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una disolución acuosa (100 ml) de sulfito de sodio (14,5 g) y ácido clorhídrico 5 N (14 ml). Se concentró la disolución de reacción y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó el extracto con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) obteniendo un compuesto (2,05 g). Se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 14 usando el compuesto obtenido de este modo en lugar del compuesto producido en el ejemplo 13, y se llevó a cabo hidrólisis usando ácido clorhídrico 1 N dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,26 (hexano:acetato de etilo = 4:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ -0,21 (s, 3H), 0,01 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), 1,21 (m, 1H), 1,59 (m, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 4,65 (d, 1H), 6,46 (s, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,17 (m, 3H).

Ejemplo 56

4-(((2R)-2-[(S)-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi](3,5-dimetoxi-4-metilfenil)metil]-5-fenilpentanoil)amino)benzoato de metilo:

A una disolución en diclorometano (1 ml) del compuesto (100 mg) producido en el ejemplo 55, se le añadieron cloruro de oxalilo (37 μl) y una cantidad catalítica de dimetilformamida a 0°C, seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se concentró la mezcla de reacción obteniendo cloruro de ácido. A una disolución en diclorometano (1 ml) de 4-aminobenzoato de metilo (384 mg), se le añadieron trietilamina (44 μl) y una disolución en diclorometano (1 ml) del cloruro de ácido obtenido a 0°C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con ácido clorhídrico 1 N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 8:1 → 4:1) dando el compuesto del título (42 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,54 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,20 (s, 1H), 8,00 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,28-7,08 (m, 5H), 6,42 (s, 2H), 4,73 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 2,58 (t, 2H), 2,49 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90-1,30 (m, 4H), 0,86 (s, 9H), -0,01 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

Ejemplo 57

Ácido 4-(((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentanoil)amino)benzoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 56 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 19, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 20 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,30 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,04 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,30-7,08 (m, 5H), 6,49 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,65-2,50 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,02-1,20 (m, 4H).

Ejemplo 57(1) al ejemplo 57(3)

5 Usando un derivado de anilina correspondiente en lugar de 4-aminobenzoato de metilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 56  $\rightarrow$  ejemplo 57 dando cada uno de los compuestos de la presente invención.

Ejemplo 57(1)

Ácido 3-(((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentanoil)amino)benzoico:

CCF: Rf 0,17 (diclorometano:metanol = 9:1);

10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,98 (m, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,29-7,09 (m, 5H), 6,50 (s, 2H), 4,83 (d, 1H), 3,75 (s, 6H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,05-1,40 (m, 4H).

Ejemplo 57(2)

Ácido [4-(((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentanoil)amino)fenil]acético:

CCF: Rf 0,10 (diclorometano:metanol = 9:1);

15  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,43-7,36 (m, 2H), 7,30-7,10 (m, 8H), 6,49 (s, 2H), 4,80 (d, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,62 (s, 2H), 2,65-2,42 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,30 (m, 4H).

Ejemplo 57(3)

Ácido [3-(((2R)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentanoil)amino)fenil]acético:

CCF: Rf 0,14 (diclorometano:metanol = 9:1);

20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,47 (s, 1H), 7,40-7,35 (m, 2H), 7,29-7,08 (m, 6H), 7,02 (d, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,79 (d, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,42 (m, 4H).

Ejemplo 58

Metanosulfonato de (2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propilo:

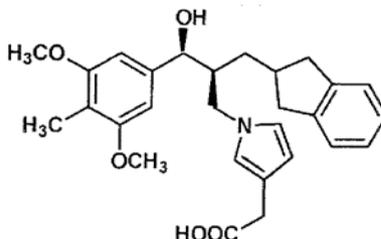
25 Usando cloruro de 3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propanoilo en lugar de cloruro de 5-fenilpentanoilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 12  $\rightarrow$  ejemplo 13  $\rightarrow$  ejemplo 14  $\rightarrow$  ejemplo 15  $\rightarrow$  ejemplo 16 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,86 (tolueno:acetato de etilo = 4:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,18-7,02 (m, 4H), 6,46 (s, 2H), 4,65 (d, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,31 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,10-2,92 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,60-2,38 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,58-1,22 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,19 (s, 3H).

30 Ejemplo 59

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]-1H-pirrol-3-il}acético:



35 Usando el compuesto producido en el ejemplo 58 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 26  $\rightarrow$  Ejemplo 27  $\rightarrow$  ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,15-7,02 (m, 4H), 6,64 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,08 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,50-2,28 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,42-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 59(1) al ejemplo 59(5)

- 5 Usando un compuesto de cloruro de ácido correspondiente en lugar de cloruro de 3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propanoilo, o un compuesto de aldehído correspondiente en lugar de 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 58 → ejemplo 59 dando cada uno de los siguientes compuestos.

Ejemplo 59(1)

Ácido {1-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-tien-3-ilpentil]-1H-pirrol-3-il}acético:

Propiedad: amorfo;

- 10 CCF: Rf 0,52 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20 (dd, 1H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,58-6,54 (m, 2H), 6,47 (s, 2H), 6,08-6,05 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,09-3,93 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 2,58-2,40 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 2H).

Ejemplo 59(2)

- 15 Ácido {1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,51 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,77-2,00 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,42-2,60 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,98-4,09 (m, 1H), 4,09-4,22 (m, 1H), 4,62 (d, 1H), 5,81-5,89 (m, 1H), 6,08 (t, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,65 (d, 2H), 6,70-6,84 (m, 4H).

- 20 Ejemplo 59(3)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

- 25 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,05 (m, 4H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,08 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 59(4)

Ácido {1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,20 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,08 (m, 4H), 6,61 (dd, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,06 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,42 (m, 2H).

Ejemplo 59(5)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

- 35 Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,56 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,05 (m, 4H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,08 (t, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

- 40 Ejemplo 60

1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-1H-pirrol-3-carbaldehído:

Usando 1H-pirrol-3-carbaldehído en lugar de 1H-pirrol-3-ilacetónitrilo y el compuesto producido en el ejemplo 58 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 26 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

- 5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  9,67 (s, 1H), 7,20-7,05 (m, 5H), 6,55 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,76 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,76 (m, 1H), 3,02-2,88 (m, 2H), 2,58-2,35 (m, 2H), 2,29 (dd, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,98 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

Ejemplo 61

- 10 Ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]-1H-pirrol-3-il}acrílico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 60 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 33, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 34 → ejemplo 35 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

Propiedad: amorfo;

- 15 CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,69 (d, 1H), 7,18-7,08 (m, 4H), 6,96 (m, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,07 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,55-2,28 (m, 3H), 2,16 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,37 (m, 2H).

Ejemplo 62

- 20 Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 61 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 34, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 36 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 25 Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,58 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,18-7,05 (m, 4H), 6,58 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,97 (dd, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,01-2,85 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,44-2,28 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,41-1,32 (m, 2H).

- 30 Ejemplo 62(1)

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

Usando 3,4,5-trimetoxibenzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 58 → ejemplo 60 → ejemplo 61 → ejemplo 62 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

- 35 Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,16-7,08 (m, 4H), 6,59-6,55 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 3H), 5,98-5,95 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,82 (s, 3H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,46-2,30 (m, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,40-1,32 (m, 2H).

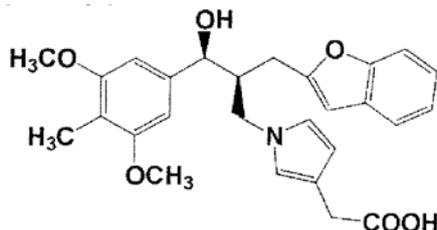
- 40 Ejemplo 63(1) al ejemplo 63(10)

Usando (4S)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona o (4R)-4-bencil-1,3-oxazolidin-2-ona, usando un compuesto de cloruro de ácido correspondiente en lugar de cloruro de 5-fenilpentanoílo, usando 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído o un compuesto de aldehído correspondiente en su lugar, o usando 1H-pirrol-3-ilacetónitrilo o un compuesto de ciano correspondiente en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares a los métodos mostrados en el ejemplo 12 → ejemplo 13 → ejemplo 14 → ejemplo 15 → ejemplo 16 → ejemplo 26 → ejemplo 27 → ejemplo 19 dando cada uno de los siguientes compuestos del título.

- 45

Ejemplo 63(1)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(1-benzofuran-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:



CCF: Rf 0,25 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,50-7,46 (m, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,29-7,15 (m, 2H), 6,69-6,66 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,10 (t, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 2,73-2,50 (m, 3H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 63(2)

Ácido {1-[(2R,3R)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

CCF: Rf 0,44 (diclorometano:metanol = 9:1);

10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,37 (t, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,28-2,54 (m, 3H), 2,87-3,05 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,00 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 6,06-6,09 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,59-6,68 (m, 2H), 7,00-7,17 (m, 4H).

Ejemplo 63(3)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}acético:

CCF: Rf 0,40 (cloroformo:metanol = 9:1);

15  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,31-1,57 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,16-2,62 (m, 4H), 2,85-3,13 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,77 (s, 6H), 4,10 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,00-7,19 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 7,48 (s, 1H).

Ejemplo 63(4)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

CCF: Rf 0,23 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,20-7,05 (m, 4H), 6,60-6,55 (m, 2H), 6,50-6,45 (m, 2H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,50 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,50-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 63(5)

Ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etoxi-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

25 CCF: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,20-7,05 (m, 4H), 6,65-6,60 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,07 (t, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20-3,90 (m, 2H), 4,02 (q, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,33 (t, 3H).

Ejemplo 63(6)

30 Ácido (1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,5-dimetoxifenil]propil]-1H-pirrol-3-il}acético:

CCF: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,20-7,05 (m, 4H), 6,57 (dd, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,02 (dd, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,51 (m, 2H).

35 Ejemplo 63(7)

Ácido {1-[(2S,3S)-3-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acético:

CCF: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,14-7,08 (m, 4H), 6,66-6,59 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,09-6,05 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,88 (s, 6H), 3,53 (s, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,50-2,29 (m, 3H), 2,17-2,08 (m, 1H), 1,41-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 63(8)

5 Ácido (1-((2S,3S)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi-2-((2-metil-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)propil)-1H-pirrol-3-il)acético:

CCF: Rf 0,57 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,10-6,95 (m, 4H), 6,55 (m, 2H), 6,40 (s, 2H), 6,05 (t, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,51 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,60-2,40 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (dd, 1H), 1,40 (dd, 1H), 1,03 (s, 3H).

10 Ejemplo 63(9)

Ácido (1-((2S,3S)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi-2-((4-metoxi-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil)propil)-1H-pirrol-3-il)acético:

CCF: Rf 0,35 (diclorometano:metanol = 9:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,08 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,68-6,59 (m, 3H), 6,49 (s, 2H), 6,07 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,80 (s, 3/2H), 3,79 (s, 3/2H), 3,53 (s, 2/2H), 3,52 (s, 2/2H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,55-2,00 (m, 4H), 2,06 (s, 3/2H), 2,05 (s, 3/2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 63(10)

Ácido 4-(carboximetil)-1-((2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi)propil)-1H-pirrol-3-carboxílico:

20 CCF: Rf 0,24 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,29 (d, 1H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,46 (d, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,61 (s, 2H), 3,00-2,81 (m, 2H), 2,37-2,10 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 1,51-1,25 (m, 2H).

Ejemplo 64(1) al ejemplo 64(3)

25 Usando el compuesto producido en el ejemplo 60 o un compuesto de aldehído correspondiente en lugar del compuesto producido en el ejemplo 33, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 34 → ejemplo 19 → ejemplo 20 dando cada uno de los compuestos del título que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 64(1)

Ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}acrílico:

30 CCF: Rf 0,50 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,69 (d, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 6,96 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,06 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,30-4,00 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 64(2)

35 Ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acrílico:

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 5:1);

40 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,29-1,40 (m, 2H), 2,06-2,17 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,15-4,27 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,06 (d, 1H), 6,37-6,42 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,63-6,69 (m, 1H), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 4H), 7,68 (d, 1H).

Ejemplo 64(3)

Ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}-2-metilacrílico

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,16 (n-hexano:acetato de etilo = 1:1);

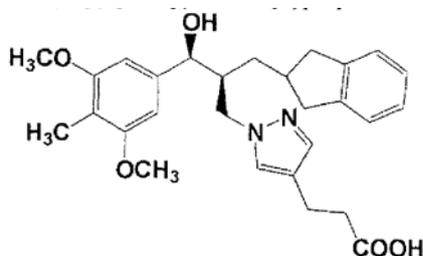
$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,71 (s, 1H), 7,10 (m, 4H), 6,99 (s, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,38 (t, 2H).

Ejemplo 65(1) al ejemplo 65(8)

- 5 Usando el cloruro de ácido correspondiente en lugar de cloruro de fenilpentanoílo, usando 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído o el correspondiente aldehído en su lugar, o usando 1H-pirrol-3-carbaldehído o un compuesto de aldehído correspondiente en lugar de 1H-pirrol-3-ilacetronitrilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 12  $\rightarrow$  ejemplo 13  $\rightarrow$  ejemplo 14  $\rightarrow$  ejemplo 15  $\rightarrow$  ejemplo 16  $\rightarrow$  ejemplo 24  $\rightarrow$  ejemplo 29  $\rightarrow$  ejemplo 33  $\rightarrow$  ejemplo 34  $\rightarrow$  ejemplo 19  $\rightarrow$  ejemplo 36  $\rightarrow$  ejemplo 20, y se llevó cabo la reacción de desprotección de un grupo protector, si era necesario, obteniendo cada uno de los compuestos del título que tienen las siguientes propiedades físicas.

Ejemplo 65(1)

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirazol-4-il}propanoico:



- 15 CCF: Rf 0,45 (cloroformo:metanol = 9:1);
- $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,29-1,52 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,20-2,51 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,88-3,12 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,10 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,46 (d, 1H), 6,55 (s, 2H), 7,01-7,18 (m, 4H), 7,20 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

Ejemplo 65(2)

- 20 Ácido 3-{1-[(2S,3S)-3-(4-cloro-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

CCF: Rf 0,55 (diclorometano:metanol = 9:1);

- 25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,18-7,08 (m, 4H), 6,60-6,53 (m, 3H), 6,52-6,46 (m, 1H), 5,98-5,96 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,89 (s, 6H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,60-2,53 (m, 2H), 2,50-2,28 (m, 3H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,44-1,30 (m, 2H),

Ejemplo 65(3)

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

- 30  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,15-7,05 (m, 4H), 6,58 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,97 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,20-3,95 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,78 (q, 2H), 2,70-2,50 (m, 4H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 65(4)

- 35 Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 19:1);

- 40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,76-1,98 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,06-4,15 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 5,80 (t, 1H), 5,96-5,99 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,51 (t, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,71-6,82 (m, 4H).

Ejemplo 65(5)

Ácido 3-(1-((2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-[4-(1-hidroxi-1-metiletil)-3,5-dimetoxifenil]propil)-1H-pirrol-3-il)propanoico:

CCF: Rf 0,29 (diclorometano:metanol = 9:1);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,20-7,03 (m, 4H), 6,56 (s, 2H), 6,53 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,57 (d, 1H), 3,97 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,62-2,30 (m, 5H), 2,10(m, 1H), 1,65 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,60-1,40 (m, 2H).

Ejemplo 65(6)

Ácido 3-(1-((2S,3S)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-[(4-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-hidroxi)propil)-1H-pirrol-3-il)propanoico:

CCF: Rf 0,47 (diclorometano:metanol = 9:1);

10  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,05 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 5,98 (dd, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,12-2,90 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,50-2,25 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,45-1,30 (m, 2H).

Ejemplo 65(7)

15 Ácido 3-(1-((2S,3S)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-2-[(5-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-2-il)metil]-3-hidroxi)propil)-1H-pirrol-3-il)propanoico:

CCF: Rf 0,37 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,01 (m, 1H), 6,85-6,72 (m, 2H), 6,58 (dd, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 5,98 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 2,98-2,82 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,48-2,20 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,32 (m, 2H).

20 Ejemplo 65(8)

Ácido 3-(1-((2S)-4-ciclopentil-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]butil)-1H-pirrol-3-il)propanoico:

CCF: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  0,85-1,33 (m, 6H), 1,35-1,75 (m, 7H), 1,90-2,05 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,54-2,63 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,91-4,00 (m, 1H), 4,01-4,11 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,96-6,00 (m, 1H), 6,44-6,53 (m, 3H), 6,57 (t, 1H).

25 Ejemplo 66(1) al ejemplo 66(2)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 58 o metanosulfonato de (2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)propilo en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16, o usando 1H-pirrol-3-carboxilato de metilo o 4-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en lugar de 1H-pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 24 → ejemplo 19 → ejemplo 20 dando cada uno de los siguientes compuestos del título.

30

Ejemplo 66(1)

Ácido 1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirazol-3-carboxílico:

CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

35  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,45 (t, 1H), 6,83-6,73 (m, 4H), 6,70-6,66 (m, 1H), 6,64-6,59 (m, 1H), 6,47 (s, 2H), 5,96 (t, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 2,63 (q, 2H), 2,59-2,48 (m, 1H), 2,00-1,77 (m, 2H), 1,06 (t, 3H).

Ejemplo 66(2)

Ácido 1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-4-metil-1H-pirrol-3-carboxílico:

CCF: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,36 (d, 1H), 7,20-7,10 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 6,43 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,16 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,45-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 67(1) al ejemplo 67(6)

Usando el compuesto producido en el ejemplo 58 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16, o un compuesto correspondiente en lugar de pirrol-2-carboxilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al

Ejemplo 24 → ejemplo 19 → ejemplo 20 dando cada uno de los siguientes compuestos del título.

Ejemplo 67(1)

Ácido 4-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}butanoico:

5 CCF: Rf 0,39 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,18-7,00 (m, 4H), 6,59 (dd, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,48 (m, 1H), 5,96 (dd, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,60-2,35 (m, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,95-1,82 (m, 2H), 1,37 (m, 2H).

Ejemplo 67(2)

10 Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoico:

CCF: Rf 0,56 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,05 (m, 4H), 6,60-6,40 (m, 4H), 5,95(m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,00-2,10 (m, 9H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 3H).

15 Ejemplo 67(3)

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-(hidroximetil)propanoico:

CCF: Rf 0,68 (acetato de etilo);

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,16-7,05 (m, 4H), 6,59-6,54 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 5,98-5,95 (m, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 4,17-4,07 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,02-2,65 (m, 5H), 2,48-2,30 (m, 3H), 2,18-2,03 (m, 4H), 1,40-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 67(4)

Ácido 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoico:

25 CCF: Rf 0,41 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,16-7,06 (m, 4H), 6,64-6,56 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,12 (dd, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,08-4,02 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,02-2,82 (m, 2H), 2,42-2,28 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,52 (s, 6H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 67(5)

30 Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2,2-dimetilpropanoico:

CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,00 (m, 4H), 6,55 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,47 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,74-2,60 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 3H), 2,20-2,00 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,17 (s, 3H), 1,15 (s, 3H).

35 Ejemplo 67(6)

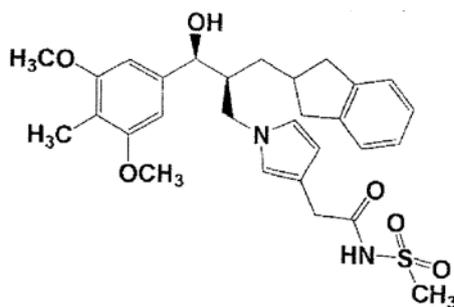
Ácido 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoico:

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,16-7,05 (m, 4H), 6,62-6,56 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,08-3,96 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,00-2,94 (m, 2H), 2,62 (q, 2H), 2,45-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,51 (s, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,05 (t, 3H).

Ejemplo 68

2-{1-[(2S,3S)-2(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-N-(metilsulfonyl)acetamida:



A una disolución en diclorometano (10 ml) de ácido {1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético (obtenido llevando a cabo procedimientos similares al ejemplo 26 → ejemplo 27 usando el compuesto producido en el ejemplo 58 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 16) (305 mg) y metanosulfonamida (76 mg), se le añadieron clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (153 mg) y 4-dimetilaminopiridina (65 mg) a temperatura ambiente con agitación, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 20:1 → 1:1) obteniendo 2-{1-[(2S, 3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-1H-pirrol-3-il}-N-(metilsulfonyl)acetamida (265 mg). Sucesivamente, usando este compuesto en lugar del compuesto producido en el ejemplo 18, se llevaron a cabo procedimientos similares al método mostrado en el ejemplo 19 dando el compuesto del título (220 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

15 CCF: Rf 0,60 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,08-8,00 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,73-6,65 (m, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,04-5,98 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,51-2,31 (m, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,94 (d, 1H), 1,42-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 68(1) al ejemplo 68(63)

20 Usando ácido {1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético o un ácido carboxílico correspondiente, o metanosulfonamida o un compuesto de amina correspondiente, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 68 dando cada uno de los siguientes compuestos del título.

Ejemplo 68(1)

25 1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-4-{2-[(metilsulfonyl)amino]-2-oxoetil}-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

30  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  10,4 (s, 1H, NH), 7,28 (d, 1H), 7,15-7,08 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 6,48 (s, 2H), 4,42 (d, 1), 4,18 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,65 (s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,05-2,88 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 3H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,98 (m, 1H, OH), 1,48-1,32 (m, 2H).

Ejemplo 68(2)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)etanosulfonamida:

CCF: Rf 0,40 (diclorometano:metanol = 9:1);

35  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,77-7,71 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 4H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,65-6,53 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,38 (q, 2H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,29 (t, 3H).

Ejemplo 68(3)

40 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)metanosulfonamida:

CCF: Rf 0,43 (diclorometano:metanol = 9:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,88-7,84 (m, 1H), 7,15-7,06 (m, 4H), 6,68-6,65 (m, 1H), 6,63-6,53 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,01-5,97 (m,

1H), 4,42 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,20 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,87-2,78 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,41-1,33 (m, 2H).

Ejemplo 68(4)

5 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida:

CCF: Rf 0,08 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,39-8,05 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 4H), 6,71-6,67 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,02-5,97 (m, 1H), 5,60-5,26 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,02-2,84 (m, 2H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,47-2,29 (m, 3H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H).

10 Ejemplo 68(5)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,50 (diclorometano:metanol = 9:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 8,39-8,05 (m, 1H), 8,00-7,94 (m, 2H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,16-7,06 (m, 4H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,52-6,46 (m, 1H), 5,90-5,86 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,02-2,89 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,49-2,29 (m, 5H), 2,22-2,06 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,41-1,31 (m, 2H).

Ejemplo 68(6)

N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)etanosulfonamida:

20 CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,27-1,40 (m, 5H), 2,06 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 3H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,94 (s, 1H).

Ejemplo 68(7)

25 N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-1,1,1-trifluorometanosulfonamida:

CCF: Rf 0,05 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,29-1,40 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,31-2,45 (m, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,04 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 6,01-6,06 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,66-6,75 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H).

Ejemplo 68(8)

N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

35 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,32-1,43 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,32-2,49 (m, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,82 (s, 6H), 4,02 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,91-5,97 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,64-6,71 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,95-8,02 (m, 2H), 8,23-8,31 (m, 1H).

Ejemplo 68(9)

40 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-fluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,47 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,01 (dd, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,20-7,06 (m, 6H), 6,63 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,51 (m, 1H), 5,89 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,03-2,90 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,52-2,30 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

45 Ejemplo 68(10)

4-t-Butil-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,55 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,64 (m, 1H), 6,55 (m, 3H), 5,90 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,52-2,30 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,33 (s, 9H).

Ejemplo 68(11)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-metoxibencenosulfonamida:

10 CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,93 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,19-7,05 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 6,64 (m, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,53 (m, 1H), 5,91 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,52-2,30 (m, 5H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 68(12)

15 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-metilbencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,31-1,45 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 8H), 2,68-2,77 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 5,88-5,93 (m, 1H), 6,50-6,58 (m, 3H), 6,61-6,67 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,27-7,33 (m, 2H), 7,83-7,91 (m, 2H), 7,98 (s, 1H).

Ejemplo 68(13)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,33-1,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,34-2,50 (m, 5H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,00 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 5,86-5,91 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 3H), 6,61-6,67 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 4H), 7,74-7,80 (m, 2H), 8,02-8,16 (m, 3H).

Ejemplo 68(14)

30 4-Cloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,30-1,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 5H), 2,69-2,78 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,87-5,91 (m, 1H), 6,47-6,52 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,61-6,67 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,43-7,50 (m, 2H), 7,88-7,95 (m, 2H), 8,05 (s, 1H).

35 Ejemplo 68(15)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoil)metanosulfonamida:

CCF: Rf 0,16 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,80-7,60 (m, 1H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,70-6,50 (m, 4H), 6,00-5,95 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,25-4,15 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,16 (m, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,20 (m, 5H).

Ejemplo 68(16)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoil)bencenosulfonamida:

45 CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,00-7,95 (m, 2H), 7,90-7,75 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 3H), 7,20-7,05 (m, 4H), 6,65 (s, 1H), 6,60-6,40 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,30-3,90 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,05-2,90 (m, 2H), 2,70-2,10 (m, 7H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 3H).

Ejemplo 68(17)

- 5 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-fluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

10 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,31-1,46 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 3H), 2,46-2,54 (m, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,90-3,01 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,96-4,03 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,93-5,96 (m, 1H), 6,52-6,57 (m, 3H), 6,63-6,67 (m, 1H), 7,07-7,19 (m, 5H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 1H), 8,00-8,06 (m, 1H), 8,34 (s, 1H).

Ejemplo 68(18)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-(trifluorometil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,30-1,45 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 5H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,98 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,89-5,94 (m, 1H), 6,51-6,58 (m, 3H), 6,61-6,67 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,69-7,77 (m, 2H), 7,80-7,87 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,43-8,49 (m, 1H).

Ejemplo 68(19)

- 20 2,6-Dicloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,30-1,45 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,33-2,46 (m, 3H), 2,53-2,60 (m, 2H), 2,73-2,81 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,94-5,98 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,55-6,61 (m, 1H), 6,63-6,67 (m, 1H), 7,04-7,14 (m, 4H), 7,31-7,38 (m, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 8,55 (s, 1H).

- 25 Ejemplo 68(20)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-metilbencenosulfonamida:

Propiedad: amorfo;

CCF: Rf 0,68 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 8,14 (s, 1H), 8,10 (dd, 1H), 7,48 (ddd, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,65 (m, 1H), 6,58-6,52 (m, 3H), 5,93 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,75 (t, 2H), 2,58-2,30 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 68(21)

- 35 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2,6-difluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,46 (s, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 4H), 7,01 (dd, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,96 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

- 40 Ejemplo 68(22)

4-Cloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-3-piridinsulfonamida:

CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:2);

45 <sup>1</sup>H-RMN: δ 9,30 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,67 (m, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,97 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,02 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,55 (m,

2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 68(23)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)metanosulfonamida:

5 CCF: Rf 0,28 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,05 (t, 3H), 1,33-1,42 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,32-2,47 (m, 3H), 2,53-2,66 (m, 4H), 2,78-2,87 (m, 2H), 2,90-3,02 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,96-4,05 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,97-6,01 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 6,63-6,68 (m, 1H), 7,06-7,15 (m, 4H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 68(24)

10 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)benzenosulfonamida:

CCF: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo =1:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,05 (t, 3H), 1,33-1,44 (m, 2H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 5H), 2,62 (q, 2H), 2,69-2,77 (m, 2H), 2,89-3,02 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,95-4,04 (m, 1H), 4,13-4,22 (m, 1H), 4,45 (d, 1H), 5,86-5,91 (m, 1H), 6,47-6,56 (m, 3H), 6,60-6,66 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 4H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,58-7,64 (m, 1H), 7,94-8,03 (m, 3H).

Ejemplo 68(25)

N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)metanosulfonamida:

CCF: Rf 0,24 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,05 (t, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,32-2,48 (m, 3H), 2,62 (q, 2H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,00-4,11 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,99-6,04 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,64-6,71 (m, 2H), 7,06-7,16 (m, 4H), 8,06 (s, 1H).

Ejemplo 68(26)

25 N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)benzenosulfonamida:

CCF: Rf 0,46 (hexano:acetato de etilo =1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,06 (t, 3H), 1,34-1,45 (m, 2H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,33-2,49 (m, 3H), 2,63 (q, 2H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,93-5,96 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,67-6,70 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 4H), 7,47-7,54 (m, 2H), 7,59-7,66 (m, 1H), 7,97-8,02 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).

30 Ejemplo 68(27)

N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoil)benzenosulfonamida:

CCF: Rf 0,58 (hexano:acetato de etilo =1:1);

35 <sup>1</sup>H-RMN: δ 8,14 (s, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,60 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,58 (dd, 1H), 6,53 (s, 2H), 5,94 (dd, 1H), 4,45 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,83 (s, 6H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,40 (s, 3H).

Ejemplo 68(28)

2-Cloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)benzenosulfonamida:

40 CCF: Rf 0,40 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,29-1,50 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,28-2,50 (m, 3H), 2,50-2,60 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,90-3,05 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 4,00 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 5,93-6,01 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,00-7,20 (m, 4H), 7,38-7,60 (m, 3H), 8,17-8,27 (m, 1H), 8,37 (s, 1H).

Ejemplo 68(29)

2-[[3-(1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)propanoil)amino]sulfonil]benzoato de metilo:

CCF: Rf 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,29-1,45 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 5H), 2,27-2,50 (m, 3H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,94 (dd, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,90-4,00 (m, 4H), 4,12-4,24 (m, 1H), 4,41 (dd, 1H), 5,92 (t, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,57 (t, 1H), 7,00-7,19 (m, 4H), 7,58-7,71 (m, 2H), 7,73-7,82 (m, 1H), 8,21-8,35 (m, 1H), 8,58 (s, 1H).

Ejemplo 68(30)

3-Cloro-N-(3-(1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)propanoil)bencenosulfonamida

10 CCF: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,29-1,49 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,24 (m, 1H), 2,28-2,58 (m, 5H), 2,74 (t, 2H), 2,85-3,08 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,94-4,07 (m, 1H), 4,13-4,25 (m, 1H), 4,45 (dd, 1H), 5,84-5,91 (m, 1H), 6,50-6,52 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,65 (t, 1H), 6,99-7,19 (m, 4H), 7,43 (t, 1H), 7,51-7,63 (m, 1H), 7,83-8,14 (m, 3H).

Ejemplo 68(31)

15 N-(3-(1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)propanoil)-2-tiofenosulfonamida:

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,29-1,48 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,21 (m, 1H), 2,28-2,62 (m, 5H), 2,75 (t, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,98 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,44 (dd, 1H), 5,79-5,96 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,64 (t, 1H), 7,01-7,20 (m, 5H), 7,63 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo 68(32)

N-(2-(1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)-2-metilpropanoil)metanosulfonamida:

CCF: Rf 0,34 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  7,95 (s, 1H), 7,18-7,05 (m, 4H), 6,70 (dd, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,05 (dd, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,19 (s, 3H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,52-2,28 (m, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 68(33)

30 N-((1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)acetil)-4-metilbencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,87 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 4H), 6,69 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,94 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

35 Ejemplo 68(34)

4-Cloro-N-((1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)acetil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  8,21 (s, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,17-7,05 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,94 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,52-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,39 (m, 2H).

Ejemplo 68(35)

N-((1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il)acetil)-4-fluorobencenosulfonamida:

45 CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,21 (s, 1H), 8,01 (dd, 2H), 7,17 (dd, 2H), 7,17-7,06 (m, 4H), 6,69 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,94 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 68(36)

- 5 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-(trifluorometoxi)benzenosulfonamida:

CCF: Rf 0,53 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

10 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,27-1,48 (m, 2H), 2,01-2,21 (m, 4H), 2,27-2,57 (m, 5H), 2,75 (t, 2H), 2,88-3,06 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,92-5,99 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,03-7,19 (m, 4H), 7,34-7,49 (m, 2H), 7,61-7,72 (m, 1H), 8,17 (dd, 1H).

Ejemplo 68(37)

6-Cloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-3-piridinsulfonamida:

CCF: Rf 0,17 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,38 (t, 2H), 1,99-2,23 (m, 4H), 2,28-2,56 (m, 5H), 2,74 (t, 2H), 2,87-3,04 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,94-4,06 (m, 1H), 4,12-4,25 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,84-5,90 (m, 1H), 6,48-6,50 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,65 (t, 1H), 7,01-7,20 (m, 4H), 7,45 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 8,85 (dd, 1H).

Ejemplo 68(38)

- 20 N'-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-N,N-dimetilsulfamida:

CCF: Rf 0,44 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,30-1,47 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 4H), 2,27-2,48 (m, 3H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,88 (s, 6H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,93-4,04 (m, 1H), 4,15-4,26 (m, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,96-6,03 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,64 (t, 1H), 7,03-7,17 (m, 4H), 7,74 (s, 1H).

- 25 Ejemplo 68(39)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida:

CCF: Rf 0,27 (acetato de etilo);

30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,23-1,47 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,06-2,21 (m, 1H), 2,26-2,62 (m, 5H), 2,74 (t, 2H), 2,84-3,05 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 3,95 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,91-5,96 (m, 1H), 6,49-6,55 (m, 2H), 6,56-6,65 (m, 2H), 7,03-7,17 (m, 4H), 7,37 (d, 1H), 7,61 (d, 1H).

Ejemplo 68(40)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2-metilbenzenosulfonamida:

- 35 CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,31-1,42 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,35-2,50 (m, 6H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,02 (dd, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,93-6,00 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,62-6,73 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 7,43-7,52 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 1H), 8,29 (s, 1H).

Ejemplo 68(41)

- 40 N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2-(trifluorometil)benzenosulfonamida:

CCF: Rf 0,43 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,31-1,41 (m, 2H), 1,85-2,00 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,44 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,02 (dd, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,38 (d, 1H), 5,93-5,99 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,68-6,74 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,72-7,86 (m, 3H), 8,38-8,45 (m, 1H), 8,48-8,54 (m, 1H).

## Ejemplo 68(42)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2-fluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,32-1,42 (m, 2H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 3H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,97-6,03 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,64-6,74 (m, 2H), 7,05-7,18 (m, 5H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,56-7,66 (m, 1H), 8,03-8,12 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

## Ejemplo 68(43)

- 10 2-Cloro-N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,32-1,42 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,35-2,49 (m, 3H), 2,91-3,04 (m, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,99-4,08 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 6,00-6,05 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,65-6,73 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,43-7,57 (m, 3H), 8,23-8,30 (m, 1H), 8,51 (s, 1H).

- 15 Ejemplo 68(44)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2,6-difluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,22 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,32-1,41 (m, 2H), 1,90-2,01 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,03 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,97-6,03 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,64-6,73 (m, 2H), 6,97-7,13 (m, 6H), 7,48-7,60 (m, 1H), 8,57 (s, 1H).

## Ejemplo 68(45)

2,6-dicloro-N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)bencenosulfonamida:

- 25 CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,32-1,40 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 2,34-2,49 (m, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 4,02 (dd, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,99-6,05 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,64-6,72 (m, 2H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,32-7,39 (m, 1H), 7,42-7,49 (m, 2H), 8,64 (s, 1H).

## Ejemplo 68(46)

- 30 N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-3-fluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 35  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,30-1,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 3H), 2,90-3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,17-4,25 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,90-5,96 (m, 1H), 6,47-6,52 (m, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,66-6,71 (m, 1H), 7,04-7,15 (m, 4H), 7,27-7,35 (m, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,76-7,81 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

## Ejemplo 68(47)

3-cloro-N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)bencenosulfonamida:

- 40 CCF: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,31-1,42 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,34-2,48 (m, 3H), 2,90-3,04 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,97-4,07 (m, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,91-5,97 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,59-6,64 (m, 1H), 6,66-6,72 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,38-7,50 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,86-7,92 (m, 1H), 7,93-7,98 (m, 1H), 8,24 (s, 1H).

- 45 Ejemplo 68(48)

N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2-tiofenosulfonamida:

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

5  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,30-1,40 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,31-2,46 (m, 3H), 2,89-3,02 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,97-4,06 (m, 1H), 4,15-4,25 (m, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,93-5,97 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,59-6,63 (m, 1H), 6,65-6,70 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 5H), 7,60-7,66 (m, 1H), 7,81-7,86 (m, 1H), 8,30 (s, 1H).

Ejemplo 68(49)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-3,5-dimetil-4-isoxazolsulfonamida:

10 CCF: Rf 0,37 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,30-1,41 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,31-2,46 (m, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,89-3,03 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,98-4,07 (m, 1H), 4,17-4,26 (m, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,92-5,97 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,60-6,65 (m, 1H), 6,67-6,71 (m, 1H), 7,05-7,14 (m, 4H), 8,31 (s, 1H).

Ejemplo 68(50)

15 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2,4-difluorobencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,52 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

20  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,29-1,49 (m, 2H), 2,01-2,21 (m, 5H), 2,28-2,56 (m, 5H), 2,75 (t, 2H), 2,87-3,05 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,94-4,04 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,91-5,96 (m, 1H), 6,52 (s, 2 H), 6,53-6,57 (m, 1H), 6,65 (t, 1H), 6,84-6,93 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,98-8,12 (m, 1H).

Ejemplo 68(51)

2-Cloro-N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-6-metilbencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,62 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

25  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,28-1,50 (m, 2H), 1,98-2,23 (m, 5H), 2,28-2,49 (m, 3H), 2,49-2,61 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 5H), 2,88-3,08 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,42 (dd, 1H), 5,92-5,99 (m, 1H), 6,53 (s, 2 H), 6,57 (s, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,05-7,15 (m, 4H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 68(52)

30 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-metoxi-4-metilbencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,29 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

$^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,28-1,47 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,09-2,18 (m, 2H), 2,28-2,48 (m, 6H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,86-3,04 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 3,93-4,02 (m, 1H), 4,14-4,24 (m, 1H), 4,40 (dd, 1H), 5,89-5,95 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,54 (s, 1H), 6,60 (t, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85 (dd, 1H), 7,02-7,17 (m, 4H), 7,86 (d, 1H), 8,27 (s, 1H).

35 Ejemplo 68(53)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-Dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-fluoro-2-metilbencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,51 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

40  $^1\text{H-RMN}$ :  $\delta$  1,25-1,48 (m, 2H), 2,01-2,18 (m, 5H), 2,27-2,57 (m, 8H), 2,75 (t, 2H), 2,89-3,05 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 3,99 (dd, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,38-4,49 (m, 1H), 5,88-5,95 (m, 1H), 6,50-6,57 (m, 3H), 6,64 (t, 1H), 6,90-7,05 (m, 2H), 7,06-7,15 (m, 4H), 8,11 (dd, 2H).

Ejemplo 68(54)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-5-metil-2-furansulfonamida:

45 CCF: Rf 0,42 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

## ES 2 371 157 T3

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,28 - 1,50 (m, 2H), 1,99 - 2,08 (m, 4 H), 2,09-2,22 (m, 1H), 2,28-2,49 (m, 6 H), 2,49-2,65 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,86-3,07 (m, 2H), 3,80 (s, 6H), 4,00 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,93-5,97 (m, 1H), 6,13 (dd, 1H), 6,53 (s, 2 H), 6,56 (t, 1H), 6,64 (t, 1 H), 7,07-7,15 (m, 4 H), 7,18 (d, 1H), 8,00 (s, 1H).

Ejemplo 68(55)

- 5 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-1,3-tiazol-2-sulfonamida:

CCF: Rf 0,22 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

10 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,29-1,50 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 1H), 2,22-2,52 (m, 4H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,72-2,82 (m, 2 H), 2,89-3,06 (m, 2 H), 3,76-3,83 (m, 6H), 3,98 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 5,92-5,97 (m, 1H), 6,49-6,53 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,02-7,18 (m, 4H), 7,67 (d, 1H), 7,91 (d, 1H).

Ejemplo 68(56)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-4-(trifluorometil)bencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

15 <sup>1</sup>H-RMN: δ 8,28 (s, 1H), 8,12 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,18-7,06 (m, 4H), 6,70 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,45 (s, 2H), 3,08-2,90 (m, 2H), 2,52-2,30 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,40 (m, 2H),

Ejemplo 68(57)

- 20 N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-4-metoxibencenosulfonamida:

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,19-7,06 (m, 4H), 6,95 (d, 2H), 6,68 (dd, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,94 (dd, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 3,43 (s, 2H), 3,05-2,92 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

- 25 Ejemplo 68(58)

N-({1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-2-metil-2-propanosulfonamida:

CCF: Rf 0,27 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

30 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,66 (s, 1H), 7,18-7,04 (m, 4H), 6,73 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,03 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,24 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,58-2,30 (m, 3H), 2,15 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,39 (s, 9H), 1,35 (m, 2H).

Ejemplo 68(59)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-morfolinasulfonamida:

- 35 CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,77 (s, 1H), 7,09 (m, 4H), 6,64 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,52 (s, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,41 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,70-3,60 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,60-2,30 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,40-1,35 (m, 2H).

Ejemplo 68(60)

- 40 N-(2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}acetil)-4-morfolinasulfonamida:

CCF: Rf 0,33 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

45 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,97 (s, 1H), 7,09 (m, 4H), 6,69 (m, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,02 (t, 1H), 4,42 (d, 1H), 4,22-4,00 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,71-3,65 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 3,35-3,30 (m, 4H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,50-2,30 (m, 3H), 2,20-1,80 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,30 (m, 2H).

## Ejemplo 68(61)

N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-2-metil-2-propanosulfonamida:

CCF: Rf 0,38 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 5 <sup>1</sup>H-RMN: δ 1,32-1,45 (m, 11H), 2,06 (s, 4H), 2,08-2,20 (m, 1H), 2,28-2,53 (m, 3H), 2,58 - 2,66 (m, 2 H), 2,83 (t, 2H), 2,89-3,05 (m, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,97 (dd, 1H), 4,12 - 4,24 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 5,96-6,03 (m, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,57 (t, 1H), 6,63 (t, 1H), 7,04-7,17 (m, 4H), 7,42 (s, 1H).

## Ejemplo 68(62)

- 10 N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}propanoil)-4-metil-1,3-tiazol-2-sulfonamida:

CCF: Rf 0,30 (hexano:acetato de etilo = 1:4);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 1,28-1,47 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,07-2,21 (m, 1H), 2,24-2,52 (m, 7H), 2,51-2,61 (m, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,85-3,04 (m, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,97 (dd, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,41 (d, 1H), 5,92 - 5,96 (m, 1H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,62 (t, 1H), 7,06-7,13 (m, 4H), 7,23 (d, 1H).

- 15 Ejemplo 68(63)

N-((2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}-2-propenoil)metanosulfonamida:

CCF: Rf 0,20 (hexano:acetato de etilo = 1:1);

- 20 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,77 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,15-7,02 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,01 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,36 (s, 1H), 3,04-2,88 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,40 (m, 2H).

## Ejemplo 69

((E)-2-{1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-1H-pirrol-3-il}vinil)fosfonato de dimetilo:

- 25 A una disolución en tetrahidrofurano (10 ml) de metilendifosfonato de tetrametilo (262 mg), se le añadió hidruro de sodio (60%; 45 mg) con enfriamiento con hielo, y se agitó la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos. Luego, se añadió a la misma el compuesto (561 mg) producido en el ejemplo 60, seguido por agitación a 50°C durante la noche. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 1:1) dando el compuesto del título (460 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.
- 30

CCF: Rf 0,35 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

## Ejemplo 70

- 35 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}etilfosfonato de dimetilo:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 69 en lugar de (2E)-3-{1-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-fenilpentil]-1H-pirazol-4-il}acrilato de etilo, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 36 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,33 (acetato de etilo);

- 40 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,16-7,04 (m, 4H), 6,59 (t, 1H), 6,51-6,48 (m, 3H), 5,97 (t, 1H), 4,46 (dd, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,81 (s, 6H), 3,73 (d, 3H), 3,72 (d, 3H), 3,03-2,88 (m, 2H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,49-2,30 (m, 3H), 2,19-1,95 (m, 6H), 1,37 (t, 2H).

## Ejemplo 71

- 45 Hidrogeno-2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxiopropil]-1H-pirrol-3-il}etilfosfonato de metilo:

A una disolución en 2-pentanona (2 ml) del compuesto (40 mg) producido en el ejemplo 70, se le añadió bromuro de litio (8 mg), y se agitó la mezcla a 105°C durante 4,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se añadió ácido

clorhídrico 1 N al residuo, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 4:1) dando el compuesto del título (34 mg) que tiene las siguientes propiedades físicas.

5 CCF: Rf 0,46 (ácido acético:metano:diclorometano = 1:20:80);

<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7,06-6,95 (m, 4H), 6,57 (s, 2H), 6,53 (t, 1H), 6,46-6,43 (m, 1H), 5,88-5,86 (m, 1H), 4,46 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,53 (d, 3H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,32-2,05 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,85-1,71 (m 2H), 1,47-1,23 (m, 2H).

Ejemplo 72

10 4-(2-Metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo:

A una bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución en tetrahidrofurano, 1 M) (21 ml), se le añadió gota a gota una disolución en tetrahidrofurano (100 ml) de metilisocianuro de p-toluenosulfonilo (4,04 g) a -78°C, y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Sucesivamente, se añadió gota a gota a la misma una disolución en tetrahidrofurano (20 ml) de glutacolato de dimetilo (3,78 g), seguido por agitación mientras aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se lavó el residuo con agua y ácido clorhídrico 1 N sucesivamente, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, una disolución de hidrogenocarbonato de sodio acuosa saturada, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 3:2) dando el compuesto del título (2,11 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

20 CCF: Rf 0,49 (hexano:acetato de etilo = 1:1).

Ejemplo 73

1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de metilo:

25 A una disolución en N,N-dimetilformamida (10 ml) del compuesto (523 mg) producido en el ejemplo 58, se le añadieron el compuesto (376 mg) producido en el ejemplo 72 y carbonato de cesio (933 mg), seguido por agitación a 120°C durante 1 hora. Se disolvió la mezcla de reacción en agua, y se extrajo con t-butilmetil éter. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1) dando el compuesto del título (364 mg) que tiene las siguientes propiedades fisiológicas.

30 CCF: Rf 0,39 (hexano:acetato de etilo = 4:1).

Ejemplo 74

Ácido [1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]-4-(metoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]acético:

35 A una disolución en metanol (4 ml)-tetrahidrofurano (4 ml) del compuesto producido en el ejemplo 73 (364 mg), se le añadió una disolución de hidróxido de sodio acuosa 1 N (2 ml), y se agitó la mezcla a 35°C durante 2,5 horas. Se concentró la mezcla de reacción, y se diluyó el residuo con ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con ácido clorhídrico 1 N, agua y salmuera sucesivamente, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1) obteniendo ácido [1-[(2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)propil]-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-il]acético (328 mg), y entonces se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 19 dando el compuesto del título (235 mg) que tiene las siguientes propiedades fisiológicas.

CCF: Rf 0,32 (acetato de etilo:hexano = 2:1);

45 <sup>1</sup>H-RMN: δ 7,28 (d, 1H), 7,16-7,06 (m, 4H), 6,67 (d, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,81 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,52-2,28 (m, 3H), 2,19-2,03 (m, 4H), 1,44-1,28 (m, 2H).

Ejemplo 74(1)

Ácido [1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxipropil]-4-(etoxicarbonil)-1H-pirrol-3-il]acético:

50 Usando 4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de etilo en lugar del compuesto producido en el ejemplo 72, se llevaron a cabo procedimientos similares a los métodos mostrados en el ejemplo 73 → ejemplo 74 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,59 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD): δ 7,30 (d, 1H), 7,15-7,07 (m, 4H), 6,64 (d, 1H), 6,50 (s, 2H), 4,40 (d, 1H), 4,27 (q, 2H), 4,18 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,82 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 3,02-2,92 (m, 2H), 2,52-2,32 (m, 3H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,48-1,29 (m, 5H).

#### 5 Ejemplo 75

Acetato de (2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)propilo:

Se enfrió una disolución en tetrahidrofurano (40 ml) de (2S,3S)-3-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxifenil)propanol (obtenida llevando a cabo procedimientos similares al ejemplo 12 → ejemplo 13 → ejemplo 14 → ejemplo 15 usando cloruro de 3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)propanoilo en lugar de cloruro de 5-fenilpentanoilo y usando 3,5-dimetoxibenzaldehído en lugar de 3,5-dimetoxi-4-metilbenzaldehído) (3,70 g) hasta 0°C bajo atmósfera de argón, y se añadió gota a gota a la misma n-butil-litio (disolución en hexano 1,58 M; 15,4 ml), seguido por agitación mientras aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente durante 1 hora. De nuevo, se enfrió la mezcla hasta 0°C, y se añadieron a la misma bromuro de cobre (I) (2,32 g) y cloruro de acetilo (2,31 ml), seguido por agitación mientras se elevaba la temperatura hasta temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una disolución acuosa de cloruro de amonio saturada a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,55 (n-hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,05 (m, 4H), 6,49 (s, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,25-4,08 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,12-2,90 (m, 2H), 2,60-2,38 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), -0,15 (s, 3H).

#### Ejemplo 76

1-{4-[(1S,2S)-1-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-3-(2,3-dihidro-1H-inden-2-il)-2-(hidroximetil)propil]-2,6-dimetoxifenil}etana:

A una disolución en metanol (50 ml) del compuesto producido en el ejemplo 75, se le añadió carbonato de potasio (4,00 g), y se agitó la mezcla a 50°C durante 15 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 6:1 → 4:1 → 2:1) dando el compuesto del título (1,40 g) que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,32 (hexano:acetato de etilo = 2:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,05 (m, 4H), 6,52 (s, 2H), 4,77 (d, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,58 (m, 1H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,68-2,42 (m, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,13 (s, 3H).

#### Ejemplo 77

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxipropil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

Usando el compuesto producido en el ejemplo 76 en lugar del compuesto producido en el ejemplo 15, se llevaron a cabo procedimientos similares al ejemplo 16 → ejemplo 60 → ejemplo 34 → ejemplo 36 → ejemplo 20 → ejemplo 19 dando el compuesto del título que tiene las siguientes propiedades físicas.

CCF: Rf 0,45 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,18-7,05 (m, 4H), 6,55 (dd, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,47 (sa, 1H), 5,97 (dd, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,79 (s, 6H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,55-2,35 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 1,40 (m, 2H).

#### Ejemplo 78

Ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(4-isopropenil-3,5-dimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico:

A una disolución en diclorometano (3 ml) del compuesto (350 mg) producido en el ejemplo 77, se le añadió bromuro de zinc (937 mg) bajo atmósfera de argón, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se enfrió la mezcla hasta 0°C, se añadió a la misma metil-litio (disolución en dietil éter 1 M; 10,4 ml), seguido por agitación mientras aumentaba la temperatura hasta temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió ácido clorhídrico 2 N, seguido por extracción con acetato de etilo. Se lavó el extracto con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró. Se purificó el residuo con cromatografía en columna de gel de

sílice (hexano:acetato de etilo = 2:1 → 1:1) dando el compuesto del título (57 mg) que tiene las siguientes propiedades fisiológicas.

CCF: Rf 0,42 (diclorometano:metanol = 9:1);

<sup>1</sup>H-RMN: δ 7,20-7,03 (m, 4H), 6,59 (m, 1H), 6,53 (s, 2H), 6,52 (m, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,32 (sa, 1H), 4,85 (sa, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,11 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,50-2,32 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 1,42-1,38 (m, 2H).

### Ejemplos biológicos

Se demostró mediante los siguientes experimentos que el compuesto de la presente invención tiene actividad antagonista frente a un receptor de LPA (por ejemplo, EDG-2).

Se llevaron a cabo todos los procedimientos preparando células de alta expresión génica basándose en las técnicas de ingeniería genética básica y usando los métodos convencionales. Además, en el método de medición de la presente invención, se mejoraron la sensibilidad de medición y/o la presión de medición con el fin de evaluar el compuesto de la presente invención. Se muestran a continuación métodos experimentales detallados.

Evaluación de la actividad antagonista de EDG-2 monitorizando el cambio de la concentración de ión calcio intracelular

Se evaluó la actividad antagonista de EDG-2 usando células de ovario de hámster chino (CHO) que sobreexpresaban el gen de EDG-2 humano. Se cultivaron las células que expresaban EDG-2 con medio F12 de Ham (fabricado por GIBCO BRL, n.º 11765-047) que contenía FBS al 10% (suero bovino fetal), penicilina/estreptomycin y blasticidina (5 µg/ml). En primer lugar, con el fin de incorporar Fura2-AM (fabricado por Dojindo, n.º 348-05831) en las células, se incubaron las células en una disolución de Fura2-AM 5 µM (medio F12 de Ham que contiene FBS al 10%, tampón HEPES 20 mM (pH 7,4), probenecid 2,5 mM (fabricado por Sigma, n.º P-8761)) a 37°C durante 60 minutos. A continuación, se lavaron las células con tampón HEPES 20 mM (pH 7,4) y solución de Hank que contenía probenecid 2,5 mM una vez, y se sumergieron en la solución de Hank hasta el ensayo. Se fijó una placa en un sistema de selección de fármacos por fluorescencia (fabricado por Hamamatsu Photonics K.K., FDSS-2000, FDSS-6000) y se midió la concentración de ión calcio intracelular durante 30 segundos sin estimulación, y se añadió una disolución del compuesto de la presente invención. Cinco minutos después de eso, se añadió LPA (concentración final: 100 nM), y se midió la concentración de ión calcio intracelular antes y después de la adición a intervalos de 3 segundos (longitud de onda de excitación: 340 nm y 380 nm, longitud de onda de fluorescencia: 500 nm). Se disolvió el compuesto de la presente invención en DMSO y se añadió dando una concentración final de 1 nM a 10 µM. Como LPA, se usó 1-oleoil(18:1)-LPA (fabricado por Sigma) o 1-linoleil(18:3)-LPA. Se sintetizó el 1-linoleil(18:3)-LPA y se purificó mediante cualquiera de los siguientes 2 métodos: (1) un método que lo sintetiza a partir de 18:3-LPC (linoleil(18:3)-lisofosfatidilocolina) (fabricada por Sedary) con PLD (fosfolipasa D), o (2) un método para sintetizar en primer lugar 18:3-LPC a partir de 18:3-PC (linoleil(18:3)-fosfatidilocolina) (fabricada por Avanti Polar Lipids) con PLA<sub>2</sub> y luego sintetizar LPA con PLD. Se calculó la actividad antagonista de EDG-2 como la tasa de inhibición (%) mediante la siguiente ecuación, en la que el valor pico de LPA (concentración final: 100 nM) en un pocillo en el que se añadió DMSO que no contenía el compuesto de la presente invención se consideró como valor de control (A), y en las células tratadas con el compuesto la diferencia (B) entre el valor antes de la adición de LPA y el de después de la adición se obtuvo y se comparó con el valor de control.

$$\text{Razón de inhibición (\%)} = \frac{(A - B)}{A} \times 100$$

Se calculó el valor de CI<sub>50</sub> como la concentración del compuesto que va a someterse a prueba que mostraba una inhibición del 50%.

Como resultado, el compuesto de la presente invención mostraba la inhibición a una concentración de 10 µM o menos. Por ejemplo, el compuesto del ejemplo 20(2) tiene un valor de CI<sub>50</sub> de 0,040 µM.

### Efecto sobre la presión uretral de ratas (*in vivo*):

Se anestesiaron ratas CD(SD)IGS macho (Japan Charles River, de 8 a 9 semanas de edad al usarse) mediante administración subcutánea de uretano (1,2 g/kg). Tras la disección en la línea media cervical, se insertó un catéter en la vena yugular para la administración del compuesto y un catéter arterial para la medición de la tensión arterial. A continuación, tras la disección en la línea media hipogástrica, se ligó la uretra bajo el hueso púbico. Se insertó un catéter uretral para la medición de la presión uretral en la uretra desde la parte superior diseccionada de la vejiga, y se ligó y fijó en el cuello de la vejiga. Cada uno del catéter uretral y el catéter arterial se conectó a un transductor de presión, y se midieron la presión uretral y la tensión arterial. A continuación, se ajustó la presión uretral a aproximadamente 20 mmHg y se dejó en reposo al animal para mantener este valor. Entonces, se administró por vía intravenosa el compuesto de prueba, y se midieron la presión uretral y la tensión arterial durante 20 minutos. Entonces, con el fin de obtener el nivel inicial de la presión uretral tras la muerte, se añadió por vía intravenosa 1 ml

de Somnopentil. Después de que la presión uretral disminuyese completamente hasta que se hizo estable, se consideró el valor como el valor inicial tras la muerte.

5 El compuesto de prueba se administró a dosis respectivas. Además, como vehículo, se usó una disolución de meilon: salina fisiológica = 1:3. Con el fin de evaluar el efecto *in vivo* del compuesto de prueba, se comparó el cambio de la presión uretral tras la administración del compuesto con tras la administración del vehículo. Para la evaluación del efecto del compuesto de prueba sobre la presión uretral, se obtuvieron los valores restando la presión uretral antes de la administración de las presiones uretrales medidas cada 2 minutos tras la administración y se preparó un gráfico del cambio con el tiempo (cantidad disminuida de la presión uretral con respecto al nivel inicial).

10 Como resultado, hubo poco cambio en la presión uretral tras la administración en el grupo de administración de vehículo, mientras que se observó una disminución significativamente notable de la presión uretral en el grupo de administración del compuesto de la presente invención. Por ejemplo, se observó la disminución significativamente notable de la presión uretral en el grupo de administración del compuesto del ejemplo 20(2) a una dosis de 0,1 mg/kg a 1 mg/kg, y la cantidad disminuida máxima en este grupo fue de aproximadamente el 30 al 40% del valor absoluto de la presión uretral (la presión uretral antes de la administración – el valor de nivel inicial tras la muerte) de modo que el efecto es potente.

#### 15 **Medición de la biodisponibilidad (BA):**

Tras administrar el compuesto de la presente invención a una rata SD (de aproximadamente 8 semanas de edad), se tomó sangre de la vena yugular con el tiempo, se midió la concentración del compuesto de la presente invención en el plasma sanguíneo, y se calculó la biodisponibilidad tras la administración oral del compuesto de la presente invención basándose en el cambio. La BA se representa mediante “AUC en la administración oral/AUC en la administración intravenosa X 100 (%)”, y AUC representa el “área bajo curva de la concentración en sangre – tiempo (ng·hr/ml)”.

25 La utilidad del compuesto de fórmula (I) de la presente invención puede evaluarse mediante los siguientes experimentos diversos, los métodos descritos en los ejemplos biológicos y el método que puede llevarse a cabo modificándolos. Además, las propiedades cinéticamente excelentes del compuesto de fórmula (I) de la presente invención, tal como la duración de la semivida en sangre, la estabilidad en los órganos digestivos, la biodisponibilidad y la capacidad de absorción oral, pueden evaluarse fácilmente mediante métodos conocidos, tales como los métodos descritos en Drug Bioavailability (Science of Evaluation and Improvement), publicado por Gendai Iryo Sha, 6 de julio de 1998.

#### 30 **Ejemplo de formulación 1**

Se mezclaron ácido (4-((2S)-2-[(S)-hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético (compuesto en el ejemplo 20(2), 50,0 g), carboximetilcelulosa de calcio (2 g), estearato de magnesio (1 g) y celulosa microcristalina (47 g) de una manera convencional, y luego se troquelaron dando 1.000 comprimidos que contenían cada uno 50 mg del principio activo.

#### 35 **Ejemplo de formulación 2**

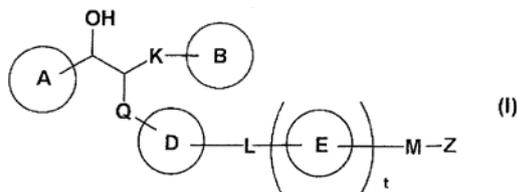
Se mezclaron ácido (4-((2S)-2-[(S)-hidroxi(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-5-fenilpentil}fenil)acético (compuesto en el ejemplo 20(2), 20 g), manitol (200 g) y agua destilada (10 l) de una manera convencional, se esterilizó en una técnica convencional, se llenaron ampollas de 5 ml cada una y se liofilizaron de una manera convencional dando 1.000 ampollas que contenían cada una 20 mg del principio activo.

#### 40 **Aplicabilidad industrial**

Puesto que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, una sal del mismo, es un antagonista de un receptor de LPA (particularmente, EDG-2), puede prevenir y/o tratar diversas enfermedades y es útil como producto farmacéutico.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



5 en la que el anillo A representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) seleccionado(s) del grupo de metilo, etilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo, etoxilo, difluorometoxilo, hidroxilo, acetilo, trifluorometoxilo, metilsulfonilo, acetilamino, metilsulfonilamino, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1-propenilo y ciano;

10 el anillo B representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de tiofeno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de 1,3-benzodioxol que puede tener un(os) sustituyente(s) o un anillo de ciclopentano que puede tener un(os) sustituyentes, siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxilo y etoxilo;

K representa metileno, etileno, propileno, butileno, etenileno, propenileno,

Q representa metileno, etileno, -O- o -CH<sub>2</sub>-O-;

15 M representa un enlace, metileno, etileno, etenileno o dimetilmetileno;

20 el anillo D representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de pirrol que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo de pirazol que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, aminocarbonilo, N-metilaminocarbonilo, N-N-dimetilaminocarbonilo y acetilo;

el anillo E representa un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), siendo el/los sustituyente(s) de 1 a 5 sustituyente(s) opcional(es) seleccionado(s) del grupo que consiste en metilo, un átomo de cloro, un átomo de flúor, metoxilo y etoxilo;

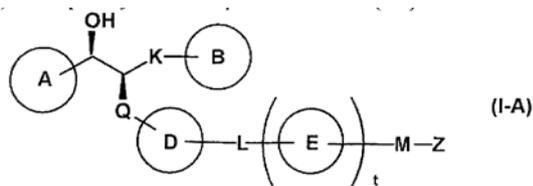
L representa un enlace, -O- o -S-;

25 Z representa COOH, CONHSO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, en el que R<sup>1</sup> representa alquilo C1-8 que puede estar sustituido, un anillo carbocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s), o anillo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); o tetrazolilo;

t representa 0 ó 1, o

una sal del mismo, o un solvato del mismo.

30 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula (I) es un compuesto ópticamente activo de fórmula (I-A):

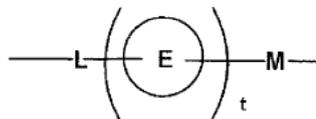


en la que representa configuración β; y otros símbolos tienen los mismos significados tal como se describen en la reivindicación 1.

35 3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo B es un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s).

4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Q es metileno o etileno.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que

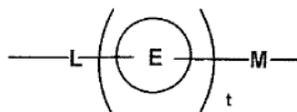


es metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido o etenileno que puede estar sustituido.

- 5 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que el anillo A es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s);

el anillo B es un anillo de indano que puede tener un(os) sustituyente(s);

el anillo D es un anillo de benceno que puede tener un(os) sustituyente(s), un anillo de pirazol que puede tener un(os) sustituyente(s) o un anillo de pirrol que puede tener un(os) sustituyente(s);



- 10 es metileno que puede estar sustituido, etileno que puede estar sustituido, propileno que puede estar sustituido o etenileno que puede estar sustituido; y

Z es  $-\text{COOH}$ ;  $-\text{CONHSO}_2\text{R}^1$ , en el que  $\text{R}^1$  es alquilo C1-8 que puede estar sustituido, un anillo carboxílico que puede tener un(os) sustituyente(s), o un anillo heterocíclico que puede tener un(os) sustituyente(s); o tetrazolilo.

- 15 7. El compuesto según la reivindicación 1, que se selecciona del grupo que consiste en:

(1) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(2) ácido {1-[(2S)-2-[(S)-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)(hidroxi)metil]-5-tien-3-ilpentil]-1H-pirrol-3-il}acético,

- 20 (3) ácido {1-[(2S,3S)-2-(1,3-benzodioxol-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(4) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

- 25 (5) ácido {1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(6) ácido {1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}acético,

(7) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

- 30 (8) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi-3-(3,4,5-trimetoxifenil)propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(9) ácido 3-{1-[(2S,3S)-3-(4-acetil-3,5-dimetoxifenil)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

- 35 (10) ácido 3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(4-etil-3,5-dimetoxifenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}propanoico,

(11) 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-1H-pirrol-3-il}-N-(metilsulfonil)acetamida,

(12) ácido [1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil]-4-(metoxilcarbonyl)-1H-pirrol-3-il}acético,

- (13) N-(3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il)propanoil)-2-metilbencenosulfonamida,
- (14) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}acrílico,
- 5 (15) ácido 2-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}-2-metilpropanoico, y
- (16) ácido (2E)-3-{1-[(2S,3S)-2-(2,3-dihidro-1H-inden-2-ilmetil)-3-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-3-hidroxi]propil}-1H-pirrol-3-il}-2-metilacrílico.
8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo.
- 10 9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, que es un antagonista del receptor de LPA.
10. La composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que el receptor de LPA es EDG-2.
11. La composición farmacéutica según la reivindicación 8, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de
- 15 enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, síndrome de Sjogren, infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral, dolor, dolor por cáncer, síndrome del dolor pélvico crónico, algesia, alodinia, asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata, prostatitis crónica, enfermedades provocadas por el proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica o estreñimiento crónico.
- 20 12. El compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, una sal del mismo o un solvato del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de enfermedad del sistema urinario, enfermedad asociada con carcinoma, enfermedad proliferativa, enfermedad del sistema inmunitario/inflamación, síndrome de Sjogren, infarto cerebral, apoplejía cerebral, neuropatía periférica o cerebral, dolor, dolor por cáncer, síndrome del dolor pélvico crónico, algesia, alodinia, asma crónica, glomerulonefritis, obesidad, hiperplasia de próstata, prostatitis crónica, enfermedades provocadas por el proceso de arteriosclerosis, reumatismo o dermatitis atópica, cirrosis, hígado graso, diarrea crónica o estreñimiento crónico.
- 25