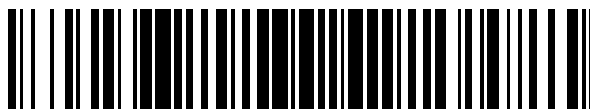


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 918**

51 Int. Cl.:

C07D 213/74	(2006.01) C07D 401/14	(2006.01)
C07D 213/75	(2006.01) C07D 405/12	(2006.01)
C07D 213/81	(2006.01) C07D 413/10	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01) C07D 413/12	(2006.01)
C07D 237/20	(2006.01) A61K 31/44	(2006.01)
C07D 239/42	(2006.01) A61K 31/50	(2006.01)
C07D 263/48	(2006.01) A61K 31/53	(2006.01)
C07D 277/42	(2006.01) A61K 31/421	(2006.01)
C07D 401/10	(2006.01) A61K 31/426	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2007** **E 11158211 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2014** **EP 2418202**

54 Título: **Derivados de ácido (4-[4-[5-(amino sustituido)-piridin-2-il]fenil]-ciclohexil)-acético como inhibidores de DGAT**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 787859 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

16.05.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

SERRANO-WU, MICHAEL H;
KWAK, YOUNG-SHIN y
LIU, WENMING

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 460 918 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

Derivados de ácido (4-[4-[5-(amino sustituido)-piridin-2-il]fenil]-ciclohexil)-acético como inhibidores de DGAT

Antecedentes de la invención

5 La obesidad se puede considerar como un trastorno del equilibrio de energía, que surge cuando la entrada de energía excede la producción de la energía, con la mayoría del exceso de calorías convertidas en triglicéridos y almacenadas en el tejido adiposo. Los medicamentos actualmente aprobados para el tratamiento de la obesidad intentan restablecer el equilibrio de energía, disminuyendo principalmente la entrada de energía, ya sea suprimiendo el apetito o interfiriendo con la absorción de lípidos en el intestino delgado. Debido al rápido incremento en la prevalencia de la obesidad en todo el mundo y a la falta de eficacia en las terapias médicas actuales, son requeridos nuevos tratamientos farmacológicos para la obesidad.

10 Una estrategia terapéutica potencial, involucra la inhibición de síntesis de triglicéridos. Aunque los triglicéridos son esenciales para la fisiología normal, el exceso de acumulación de triglicéridos da como resultado la obesidad y, particularmente cuando esta ocurre en tejidos no adiposos, es asociada con la resistencia a la insulina. La DGAT es una enzima que cataliza la última etapa en la biosíntesis del triacilglicerol. La DGAT cataliza el acoplamiento de un 1,2-diacilglicerol con una acil-CoA graso dando como resultado la Coenzima A y triacilglicerol. Se han identificado dos enzimas que muestran actividad de DGAT: DGAT1 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 1, véase Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998) y DGAT2 (acil coA-diacilglicerol acil transferasa 2, véase Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001). DGAT1 y DGAT2 no comparten una significativa homología de la secuencia de proteína. De manera importante, ratones con anulación de DGAT1 están protegidos de la ganancia de peso inducida por una dieta alta en grasa y resistencia a la insulina (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000). El fenotipo de los ratones con anulación de DGAT1 sugiere que un inhibidor de DGAT1 tiene utilidad para el tratamiento de obesidad y las complicaciones asociadas con la obesidad.

La WO2006113919 divulga los derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT.

25 La WO2006044775 divulga los derivados del ácido bifenil-4-il-carbonilamino que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO2006134317 divulga los derivados de oxadiazol que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO2006082952 divulga los derivados de amida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO2006082010 divulga los compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

30 La WO 2006/019020 A1 y la WO 2006/004200 A1 divulgan los derivados de urea que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO 2005/044250 A1 divulga compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO 2005/013907 A2 divulga derivados de pirrolo[1,2-b] que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La WO 2005/072740 A2 divulga compuestos que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La JP 2005/206492 A2 divulga compuestos de sulfonamida que tienen actividad inhibidora de DGAT.

35 La JP 2004/067635 A2 divulga diésteres de ácido fosfónico que tienen actividad inhibidora de DGAT

La US 2004/0224997 A1 divulga derivados del ácido aril alquilo que tienen actividad inhibidora de DGAT1.

La WO 2004/04775 A2 divulga heterociclos que contienen nitrógeno bicíclico fusionado que tienen actividad inhibidora de DGAT.

La US 2005/0101660 A1 divulga derivados de dibenzo-p-dioxano que tienen actividad inhibidora de DGAT.

40 La US 2005/0143422 A1 se relaciona con biaril sulfonamidas y su uso como inhibidores de metaloproteinasas.

La WO 00/25780 se relaciona con compuestos de amina de la estructura general X-N(R)-B-D y su uso como inhibidores de IMPDH.

- La WO 01/42241 se relaciona con compuestos de piridazina sustituidos que tiene actividad inhibidora de la citoquina.
- 5 La WO 02/055484 A1 se relaciona con compuestos de la fórmula general $R1-X^1-Y-X^2-A-B-X^3-N(-X4-R^2)-Z-Ar$, en donde A y B representan anillos aromáticos de 5- o 6 miembros. El compuesto puede ser utilizado como un depresor de lípidos en sangre.
- La WO 02/085891 A1 se relaciona con derivados de cromano 2,6-susustituidos que son útiles en el tratamiento de condiciones mediadas por el adrenorreceptor beta-3.
- La WO 02/11724 A2 se relaciona con composiciones farmacéuticas que comprenden 2-piridinaminas que se pueden utilizar para prevenir la muerte celular isquémica
- 10 La WO 03/062215 A1 se relaciona con tia-/oxa-/pirazoles sustituidos para inhibir la actividad de una o más proteínas quinasas.
- La WO 2004/000788 A1 se relaciona con compuestos de la anilina ureido-sustituidos, que son útiles como inhibidores de la serina proteasa.
- 15 La WO 2004/032882 A2 se relaciona con derivados de oxazol que son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de la proteína quinasa.
- La WO 2004/041810 A1 se relaciona con los compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno, que son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por la proteína quinasa.
- La WO 2004/046133 A1 se relaciona con amino heterociclos útiles como antagonistas de VR-1 para tratar el dolor.
- 20 LA WO 2004/089286 A2 se relaciona con compuestos heteroarilo que contienen nitrógeno que son útiles para tratar trastornos asociados con actividad anormal de la tirosina quinasa.
- La WO 2004/110350 A2 se relaciona con compuestos de la estructura general (A)-LA-(B)-LB-(C)-Lc-(D) en donde A, B, C y D representan unidades estructurales aril/heteroarilo. Los compuestos son útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas.
- 25 La WO 2005/012295 A1 se relaciona con derivados de benzoisotiazoldioxo tiazol sustituidos que son útiles para tratar la diabetes.
- La WO 2005/016862 A1 se relaciona con derivados del ácido arilalcanoico sustituidos que tiene actividad supresora de la producción de prostaglandina.
- La WO 2005/085227 A1 se relaciona con compuestos de piridina que son útiles como inhibidores de la actividad de la quinasa PKB/AKT y en el tratamiento del cáncer y la artritis.
- 30 La WO 2005/100344 A1 se relaciona con compuestos que comprenden unidades estructurales de piridazina y pirimidina sustituidas. Estos compuestos son útiles para inhibir la actividad de una serina/treonina proteína quinasa.
- La WO 2005/116003 A2 se relaciona con derivados de dióxido de oxazolobenzisotiazol sustituidos que son útiles en el tratamiento de la diabetes.
- La WO 98/46574 se relaciona con derivados de piridazina y ftalazina que son útiles como anticonvulsivos.
- 35 La WO 99/24404 se relaciona con compuestos de piridina sustituidos que son útiles como agentes antiinflamatorios.
- La WO 2007/038669 divulga compuestos que contienen diarilamina y composiciones, y su uso como moduladores de los receptores c-kit.
- La EP 1052238 divulga compuestos tricíclicos para uso como inmunosupresores, agentes antialérgicos o supresores de la producción de IgE.
- 40 Breve descripción de la invención
- La presente invención provee derivados que son útiles para tratar o prevenir condiciones o trastornos asociados con actividad de DGAT1 en animales, particularmente humanos.
- Los compuestos provistos por la presente invención tienen la siguiente estructura

A-L1-B-C-D-L2-E

y se seleccionan del grupo que consiste de:

ácido [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

5 ácido [4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-Isobutoxicarbonilamino-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

10 ácido [4-(4-{5-[(6-Trifluorometil-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

metil éster del ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

15 ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 A menos que se indique lo contrario, se entiende que los compuestos provistos en la fórmula anterior incluyen todas las sales farmacéuticamente aceptables, estereoisómeros, formas cristalinas, o polimorfos de este.

La presente invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como se definió anteriormente y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también provee combinaciones farmacéuticas que comprenden los compuestos como se definió anteriormente y al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

25 a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipídemicos,

c) agentes antiobesidad,

d) agentes antihipertensivos, y

e) agonistas de receptores activadores por proliferador de peroxisoma.

30 La presente invención también provee compuestos como se definieron anteriormente para uso en el tratamiento o prevención de un trastorno o condición seleccionado del grupo que consiste de obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, fallo agudo del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto del miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis, estenosis vascular, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, cáncer de esófago, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer testicular, cáncer de ovario, y acné vulgaris.

40 Descripción detallada de la invención

En una realización adicional, los compuestos listados anteriormente están en la forma de sus correspondientes sales ácidas de potasio, sodio, clorhídrico, metanosulfónico, fosfórico o sulfúrico. Las sales se pueden preparar por los métodos descritos aquí.

5 Los procesos descritos aquí para la preparación de los compuestos anteriores pueden llevarse a cabo bajo atmósfera inerte, preferiblemente bajo atmósfera de nitrógeno.

10 En los compuestos de partida e intermediarios que se convierten en los compuestos de la presente invención de una manera descrita aquí, los grupos funcionales presentes, tales como grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo, se protegen opcionalmente mediante grupos protectores convencionales que son comunes en química orgánica preparativa. Los grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo protegidos son aquellos que se pueden convertir bajo condiciones moderadas en grupos amino, tiol, carboxilo e hidroxilo libres sin que el marco molecular sea destruido o tengan lugar otras reacciones secundarias indeseadas.

15 El propósito de introducir los grupos protectores es proteger a los grupos funcionales de las reacciones no deseadas con los componentes de reacción, bajo las condiciones utilizadas para llevar a cabo una transformación química deseada. La necesidad y la elección de grupos protectores para una reacción particular, se conoce por aquellos expertos la técnica y depende de la naturaleza del grupo funcional a ser protegido (grupo hidroxilo, grupo amino, etc.), la estructura y estabilidad de la molécula de la cual el sustituyente es una parte y de las condiciones de reacción.

20 Grupos protectores bien conocidos que reúnen estas condiciones y su introducción y eliminación se describen, por ejemplo, en McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, NY (1973); and Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Inc., NY (1999).

25 Las reacciones mencionadas anteriormente se llevan a cabo de acuerdo con métodos estándar, en la presencia o ausencia de diluyente, preferiblemente, tal como son inertes a los reactivos y son solventes de los mismos, de catalizadores, agentes de condensación o dichos otros agentes, respectivamente y/o atmósferas inertes, a bajas temperaturas, temperatura ambiente o temperaturas elevadas, preferiblemente a o cerca del punto de ebullición de los solventes utilizados, y a presión atmosférica o superatmosférica. Los solventes, catalizadores y condiciones de reacción preferidos, se definen en los Ejemplos ilustrativos anexos.

Los compuestos de la invención e intermediarios también se pueden convertir uno en otro de acuerdo con métodos generalmente conocidos *per se*.

30 Dependiendo de la elección de los materiales de partida y de los métodos, los nuevos compuestos pueden estar en la forma de uno de los posibles isómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (*cis* o *trans*), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodos), racematos o mezclas de los mismos. Los posibles isómeros mencionados o las mezclas de los mismos están dentro del alcance de esta invención.

35 Cualquiera de las mezclas de isómeros resultantes se puede separar basándose en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros ópticos o geométricos puros, diastereómeros, racematos, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada

Finalmente, los compuestos de la invención se obtienen ya sea en la forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

40 Los compuestos de la presente invención que contienen grupos ácidos se pueden convertir en sales con bases farmacéuticamente aceptables. Tales sales incluyen sales de metales alcalinos, como sales de sodio, litio y potasio; sales de metales alcalinotérreos, como sales de calcio y magnesio; sales de amonio con bases orgánicas, por ejemplo, sales de trimetilamina, sales de dietilamina, sales tris(hidroximetil)metilamina, sales de dicitohexilamina y sales de N-metil-D-glucamina; sales con aminoácidos como arginina, lisina y similares. Las sales se pueden formar utilizando métodos convencionales, de manera ventajosa en la presencia de un solvente etéreo o alcohólico, tal como un alcohol inferior. A partir de las soluciones de estos últimos, las sales pueden precipitarse con éteres; por ejemplo, dietil éter o acetonitrilo. Las sales resultantes pueden ser convertidas en los compuestos libres por tratamiento con ácidos. Estas u otras sales también pueden ser utilizadas para purificación de los compuestos obtenidos.

50 Alternativamente, las sales de metales alcalinos de compuestos ácidos también pueden ser preparadas a partir del éster correspondiente, es decir el éster del ácido metil o etil carboxílico. El tratamiento del éster apropiado con una base alcalina tal como hidróxido de sodio, potasio o litio en un solvente etéreo o alcohólico puede producir directamente las sales de metales alcalinos, que pueden precipitarse a partir de una mezcla de reacción, mediante la adición de un cosolvente tal como dietil éter o acetonitrilo.

Los compuestos de la invención, en general, se pueden convertir en sales de adición ácida, especialmente sales farmacéuticamente aceptables. Estas son formadas, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácidos minerales, por ejemplo, ácido sulfúrico, ácido fosfórico o hidrohálico, o con ácidos carboxílicos orgánicos, tales como ácidos (C1-C4)-alcanocarboxílicos que, por ejemplo, son no sustituidos o sustituidos por halógeno, por ejemplo, ácido acético, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, por ejemplo, ácido oxálico, succínico, maleico o fumárico, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, por ejemplo, ácido glicólico, láctico, málico, tartárico o cítrico, tales como aminoácidos, por ejemplo, ácido aspártico o glutámico, o con ácidos sulfónicos orgánicos, tales como ácidos (C1-C4)-alquilsulfónicos, por ejemplo, ácido metanosulfónico; o ácidos arilsulfónicos que son no sustituidos o sustituidos (por ejemplo por halógeno). Se prefieren las sales formadas con ácido clorhídrico, ácido maleico y ácido metanosulfónico.

Estas sales se pueden preparar por suspensión o disolución de los compuestos preferidos en un solvente orgánico o agua o una mezcla apropiada de los dos, seguido por la adición del ácido apropiado. La sal resultante se puede aislar por precipitación y o la eliminación del solvente. La precipitación de la sal puede ser mejorada mediante la adición de cosolventes tales como solventes etéreos o acetonitrilo, enfriamiento, siembra, u otros métodos conocidos por los expertos en la técnica.

Los derivados profármaco de cualquier compuesto de la presente invención son derivados de dichos compuestos los que después de la administración liberan el compuesto original in vivo a través de algún proceso químico o fisiológico, por ejemplo, un profármaco al ser puesto en el pH fisiológico o a través de acción enzimática es convertido en el compuesto original. Derivados profármacos de ejemplos son, por ejemplo, ésteres de ácidos carboxílicos libres y derivados S-acilo y O-acilo de tioles, alcoholes o fenoles, en donde acilo tiene un significado tal como se define aquí: Se prefieren derivados ésteres farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, bencil ésteres, alquil ésteres inferiores mono o disustituidos, tales como el ω -(alquilamino inferior mono o di, carboxi, alcoxicarbonilo inferior) en sus ésteres de alquilo inferiores, el α -(alcanoiloxi inferior, alcoxicarbonilo inferior o dialquilaminocarbonilo inferior)-en sus ésteres de alquilo inferior, tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares utilizados convencionalmente en la técnica.

Los compuestos, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes utilizados para su cristalización.

Tal como se describió aquí anteriormente, los compuestos de la presente invención se pueden emplear para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de DGAT1. Tales compuestos pueden por lo tanto ser empleados terapéuticamente para el tratamiento de la tolerancia a la glucosa alterada, diabetes Tipo 2 y obesidad.

Las enfermedades y condiciones asociadas con el metabolismo de lípidos y la proliferación celular, y complicaciones de las mismas, pueden ser tratadas con los compuestos y composiciones dispuestos. Enfermedades y condiciones, incluyendo enfermedades crónicas, de humanos y otras especies que pueden tratarse con inhibidores de la función de DGAT1 incluyen, trastornos metabólicos tales como obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mezclada, hipertrigliceridemia, pancreatitis y la enfermedad del hígado graso no alcohólico; enfermedades cardiovasculares, tales como aterosclerosis, arteriosclerosis, insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto de miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión por perfusión isquémica, aneurisma, restenosis y estenosis vascular; enfermedades neoplásicas, tales como tumores sólidos, cáncer de piel, melanoma, linfoma, y cánceres endoteliales, por ejemplo, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer de estómago, otros cánceres del tracto gastrointestinal (por ejemplo, cáncer esofágico y cáncer pancreático), cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer de útero, cáncer testicular, y cáncer de ovario; condiciones dermatológicas, como el acné vulgaris.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal; transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, para el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la DGAT1. Tales condiciones incluyen la tolerancia a la glucosa alterada, diabetes Tipo 2 y obesidad.

Por lo tanto, los compuestos farmacológicamente activos de la invención se pueden emplear en la manufactura de composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de los mismos en conjunción o mezcla con excipientes o portadores apropiados para bien sea aplicación enteral o parenteral. Se prefieren tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo, sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; también para tabletas

c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y o polivinilpirrolidona; si se desea

d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y / o

e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

- 5 Las composiciones inyectables son preferiblemente soluciones isotónicas acuosas o suspensiones, y supositorios se preparan de manera ventajosa a partir de emulsiones o suspensiones oleosas.

10 Dichas composiciones pueden ser esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como agentes conservantes, estabilizantes, de humectación o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o soluciones reguladoras. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, preferiblemente aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.

15 Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. De forma característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera controladora de la tasa para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una tasa controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención tal como se definió anteriormente, bien sea solo o en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo, cada uno a una dosis terapéutica efectiva como se informa en la técnica. Tales agentes terapéuticos incluyen:

25 a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados de la insulina y miméticos; secretagogos de la insulina tales como las sulfonilureas, por ejemplo, Glipizida, gliburida y Amaril; ligandos del receptor de la sulfonilurea insulino-trópico tales como meglitinidas, por ejemplo, nateglinida y repaglinida; inhibidores de la proteína tirosina fosfatasa-1B (PTP-1B) tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glucógeno sintasa quinasa-3) tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos de RXR tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del cotransportador de la glucosa dependiente del sodio tales como T-1095; inhibidores de glicógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401; biguanidas tales como metformina; inhibidores de la alfa-glucosidasa tales como acarbose; GLP-1 (glucagón similar al péptido-1), análogos de GLP-1 tales como Exendin-4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV) tales como la vildagliptina;

35 b) agentes hipolipidémicos tales como inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, por ejemplo, lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de la escualeno sintasa; ligandos del FXR (receptor farnesiloide X) y LXR (receptor X del hígado); colestiramina; fibratos; resinas enlazantes del ácido biliar ácido nicotínico tales como colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y otros agonistas de GPR109; inhibidores de absorción del colesterol tales como ezetimiba; inhibidores de CETP (inhibidores de la proteína de transferencia de éster del colesterol), y aspirina;

40 c) agentes antiobesidad tales como orlistat, sibutramina y antagonistas del Receptor de Cannabinoide 1 (CB1) por ejemplo rimonabant; y

45 d) agentes antihipertensivos, por ejemplo, diuréticos de bucle tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba Na-K-ATPasa de la membrana tales como digoxina; inhibidores de la neutralendopeptidasa (NEP); inhibidores de ACE/NEP tales como omapatrilat, sampatrilat y fasidotril; antagonistas de la angiotensina II tales como candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, telmisartan y valsartan, en particular valsartan; inhibidores de la renina tales como ditekiren, zankiren, terlakiren, aliskiren, RO 66-1132 y RO-66-1168; bloqueadores del receptor β -adrenérgico tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propranolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio tales como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, nicardipino, nimodipino, nifedipino, nisoldipino y verapamilo; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

55 e) agonistas de los receptores activadores de proliferadores de peroxisoma, tales como fenofibrato, pioglitazona, rosiglitazona, tesaglitazar, BMS-298585, L-796449, los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 2004/103995 es decir, los compuestos de los ejemplos 1 a 35 o los compuestos enumerados

específicamente en la reivindicación 21, o los compuestos descritos específicamente en la solicitud de patente WO 03/043985 es decir los compuestos de los ejemplos 1 a 7 o los compuestos específicamente enumerados en la reivindicación 19 y especialmente (R)-1-{4-[5-metil-2-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-4-ilmetoxi]-bencenosulfonil}-2,3-dihidro-1 H-indol-2-carboxílico o una sal del mismo.

- 5 Un compuesto de la presente invención se puede administrar bien sea de forma simultánea, antes o después del otro ingrediente activo, bien sea por separado mediante la misma o diferente ruta de administración o juntos en la misma formulación farmacéutica.

La estructura de los agentes terapéuticos identificados por códigos numéricos, nombres genéricos o comerciales se pueden tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo, Patents International (por ejemplo IMS World Publications).

De acuerdo con lo anterior, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico, seleccionado preferiblemente de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad o agentes antihipertensivos, lo más preferiblemente de agentes antidiabéticos o agentes hipolipidémicos como se describió anteriormente.

Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5 mg a 500 mg del ingrediente activo. La dosificación terapéuticamente efectiva de compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (mamífero), el peso corporal, edad y condición del individuo, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención también provee una combinación terapéutica, por ejemplo, un kit, kit de partes, por ejemplo, para uso en cualquier método como se define aquí, que comprende un compuesto como se define en las reivindicaciones y se describió anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para ser usada concomitantemente o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprende al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes antidiabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes antiobesidad y agentes antihipertensivos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El kit puede contener las instrucciones para su administración. La combinación puede ser una combinación fija (por ejemplo en la misma composición farmacéutica) o una combinación libre (por ejemplo en composiciones farmacéuticas separadas).

De la misma forma, la presente invención provee un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica de la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un agente antidiabético, un agente hipolipidémico, un agente antiobesidad y un agente antihipertensivo, o una sal farmacéuticamente aceptables de los mismos, en forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

Preferiblemente, un compuesto de la invención se administra a un mamífero que así lo requiere.

Preferiblemente, un compuesto de la invención se utiliza para el tratamiento de una enfermedad que responde a la modulación de la actividad de DGAT1.

Preferiblemente, la condición asociada con la actividad de DGAT1 se selecciona de tolerancia a la glucosa alterada, diabetes Tipo 2 y obesidad.

Tal como se usa a lo largo de la especificación y en las reivindicaciones, el término "tratamiento" abarca todas las diferentes formas o modos de tratamiento tal como son conocidas para las personas de la técnica pertinente y en particular incluye tratamiento preventivo, curativo, de retardo de progresión y paliativo.

Las propiedades antes citadas son demostrables en pruebas in vitro e in vivo, utilizando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos, tejidos y preparaciones aisladas de los mismos. Dichos compuestos pueden ser aplicados in vitro en la forma de soluciones, por ejemplo, preferiblemente soluciones acuosas, e in vivo bien sea por vía entérica, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo como una suspensión o una solución acuosa. La dosificación in vitro puede variar entre aproximadamente entre concentraciones de 10^{-2} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva in vivo puede variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1 mg/kg y 1000 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y 100 mg/kg.

La actividad de los compuestos de acuerdo con la invención puede establecerse mediante los siguientes métodos o métodos bien descritos en la técnica:

La preparación de la enzima utilizada en este ensayo es una preparación de membrana de células Sf9 que sobreexpresan (His)₆DGAT1 humana. Durante todas las etapas, las muestras se refrigeraron a 4°C. Las células Sf9

que expresan (His)₆DGAT1 humana fueron descongeladas a Temperatura ambiente y se resuspendieron a una relación 10:1 (mL de solución reguladora/g de células) en HEPES 50 mM, 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7.5.

5 La pella resuspendida fue homogeneizado durante 1 minuto, utilizando un homogeneizador Brinkman PT 10/35 con un generador de 20 mm. Las células fueron lisadas utilizando Avestin Emulsiflex (refrigerado a 4°C) a 10000-15000 psi. El lisado fue centrifugado a 100,000 x g durante 1 hora a 4°C.

10 El sobrenadante se retiró y las pellas fueron resuspendidas en HEPES 50 mM. 1x Inhibidor de Proteasa Completo, pH 7.5 a 1/6 el volumen del sobrenadante. Las pellas resuspendidas fueron reunidas y se homogeneizaron con 10 pulsos de un pistilo de teflón conducido con motor Glas-Col en la configuración 70. La concentración de proteína de preparación de membrana fue cuantificada utilizando un ensayo de proteína BCA con 1% de SDS. La preparación de membrana se puso en alícuotas, se congeló en hielo seco, y se almacenó a -80°C.

15 Para 50 mL, se agregaron 25 mL de regulador de reserva de HEPES 0.2 M, 0.5 mL de MgCl₂ 1 M (concentración final 5 mM), y 24.5 mL de H₂O milli-Q, al homogeneizador Wheaton Potter-Elvehjem de 55 mL. La preparación de la enzima (0.1 mL) se adiciona al regulador y la mezcla fue homogenizada con 5 impactos sobre hielo utilizando el sistema homogeneizador de velocidad variable Glas-Col en la configuración 70.

20 Para 50 mL, se agregan 0.5 mL de dioleín 10 mM a 9.5 mL de EtOH en un tubo de centrifuga cónica de tapa rosca Falcon de 50 mL. Se adicionan cinco mL de acetato de sodio 10 mM pH 4.5, seguidos por 0.5 mL de oleoil-CoA 10 mM. Finalmente, se adicionan los restantes 4.5 mL de acetato de sodio 10 mM pH 4.5, seguidos por 30 mL de H₂O milli-Q. La solución se debe agitar suavemente, con la mano, para inducir la mezcla. Las concentraciones finales de EtOH y acetato de sodio son 20% y 2 mM, respectivamente.

Los compuestos secos se disuelven en el volumen apropiado de DMSO para una concentración final de 10 mM. Se utiliza una respuesta a la dosis triple, de 10 puntos, para evaluar la potencia del compuesto. Todas las diluciones se llevan a cabo en DMSO en una microplaca Greiner de 384-pozos.

25 1. Se agregan 2 µL del compuesto en DMSO a los pozos apropiados. 2 µL de DMSO se adiciona para controles 100% de inhibición y 100% de actividad.

2. Se agregan 25 µL de mezcla de enzimas a todos los pozos y las placas se incuban durante 10 minutos a temperatura ambiente.

3. Se agregan 10 µL de ácido acético enfriado, al 20%, a los pozos de control de inhibición al 100%. Las placas se ponen en vórtex utilizando el vórtex de múltiples tubos Troemner (posición 7, durante 10 segundos).

30 4. Se agregan 25 µL de la mezcla de sustrato a todos los pozos. Las placas se ponen en un vórtex utilizando un vórtex de múltiples tubos Troemner (posición 7, durante 10 segundos). Las placas se incuban durante 30 minutos a temperatura ambiente.

5. Se agregan 10 µL de ácido acético enfriado, al 20% a todos los pozos. Las placas se ponen en vórtex utilizando el vórtex de múltiples tubos Troemner (posición 7 durante 10 segundos)

35 6. Se agregan 50 µL de 1-butanol w/ estándar interno gliceril tripalmitoleato a todos los pozos.

7. Las placas se sellan con el sellador de placa súper fuerte pierce utilizando el termosellador.

8. Las placas se ponen en un vórtex utilizando un vórtex de múltiples tubos Troemner (posición 10, durante 5 minutos).

40 9. Las placas se centrifugaron a 162 x g (1000 rpm para rotor GH-3.8) durante 5 minutos utilizando una centrífuga de mesa Beckman GS-6R.

Las muestras fueron analizadas por LC/MS/MS utilizando un LC Waters 1525µ y Quattro Micro API MS. Donde se indique, la tripalmitoleína fue utilizada como un estándar interno para controlar la variación del instrumento.

Los datos se convierten a % de inhibición antes del ajuste de curva utilizando la siguiente ecuación:

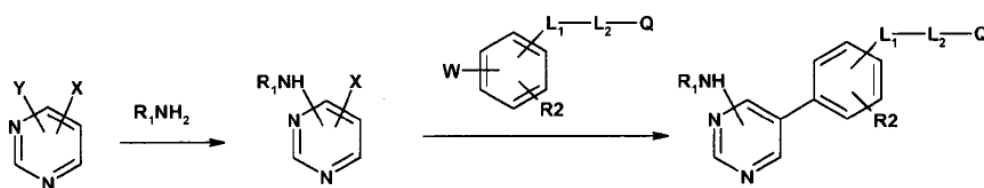
$$\% \text{ de Inhibición} = \frac{(\text{respuesta del compuesto} - \text{respuesta del control inhibición } 100\%)}{(\text{respuesta del control actividad } 100\% - \text{respuesta del control inhibición } 100\%)} \times 100$$

Utilizando el método descrito anteriormente, se demostró que los compuestos de la presente invención, poseen actividad inhibidora con los valores de IC₅₀ oscilando de 0.001 uM a 100 uM.

Métodos de preparación

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir de reactivos disponibles comercialmente empleando técnicas sintéticas generales conocidas por los expertos en la técnica.

A continuación son delineados los esquemas de reacción adecuadas para la preparación de tales compuestos. Ejemplificación adicional se encuentra en los ejemplos específicos proporcionados.

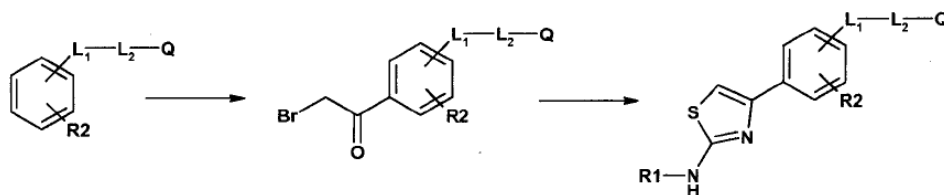


Esquema 1

- 10 Como se muestra en el Esquema 1, los compuestos de la presente invención, donde B es un anillo de pirimidina, se pueden preparar a partir de un material de partida adecuadamente funcionalizado. Por ejemplo, en la secuencia de síntesis mostrada más arriba, Y puede ser un átomo de halógeno, toluenosulfonato, metanosulfonato, o trifluorometanosulfonato. El derivado de amina (descrito anteriormente como R₁NH₂) puede estar condensado con la pirimidina funcionalizada en la presencia de ácido (es decir, HCl concentrado, ácido sulfúrico, o cloruro de amonio) o una base (hidruro de sodio, alquil litios, amidas de litio, trietilamina, DBU), en un solvente orgánico o acuoso, típicamente a temperatura elevada, para producir el aducto de aminopirimidina. Esta transformación también se puede facilitar a través de la catálisis de metal de transición; por ejemplo, reactivos de cobre o de paladio que pueden formar un complejo con ligandos adicionales (por ejemplo, ligandos de fosfina tales como BINAP, X-Phos, tri-*t*-butil fosfina o amino ligandos tales como derivados de N,N-ciclohexano diamina) en la presencia de una base
- 15 puede facilitar la síntesis de amino pirimidina.
- 20

- La amino pirimidina resultante puede entonces ser acoplada a un intermediario de areno funcionalizado adecuadamente. Por ejemplo, donde X es un átomo de halógeno, toluenosulfonato, metanosulfonato, trifluorometanosulfonato o, W en el esquema anterior puede ser un sustituyente organometálico (por ejemplo, boro, estaño, zinc, magnesio) que pueden ser sometidos a las condiciones de acoplamiento cruzado de metales de transición conocidos por los expertos en la técnica. Tales eventos de acoplamiento cruzado pueden ser promovidos por complejos de paladio tales como Pd(OAc)₂ o Pd(PPh₃)₄ que pueden ser soportadas adicionalmente por ligandos (fosfinas, N-heterocíclico carbenos). Estas reacciones pueden llevarse a cabo en la presencia de bases inorgánicas tales como carbonato de sodio o acetato de potasio bajo condiciones acuosas o anhidras.
- 25

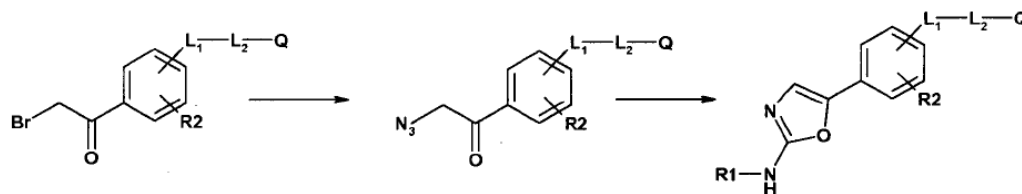
- Para los casos donde Q es un derivado de ácido carboxílico protegido, la hidrólisis puede ser promovida por bases acuosas tales como hidróxido de litio o alternativamente bajo condiciones ácidas para proporcionar el compuesto final.
- 30



Esquema 2

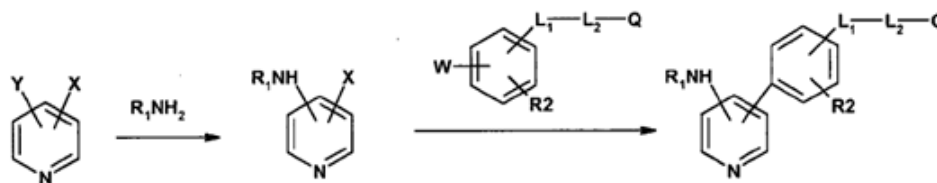
Como se muestra en el Esquema 2, los compuestos en la invención actual, donde B es un anillo de tiazol, se pueden preparar a partir del derivado de fenilo apropiado. La acilación con un derivado de ácido carboxílico activado (cloruro

de ácido o bromuro de ácido) en la presencia de un ácido de Lewis tal como tricloruro de aluminio puede dar el derivado de acetofenona bromo se muestra arriba. La condensación de este intermediario con una tiourea adecuadamente funcionalizada en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o trietilamina puede producir el amino tiazol mostrado anteriormente.



Esquema 3

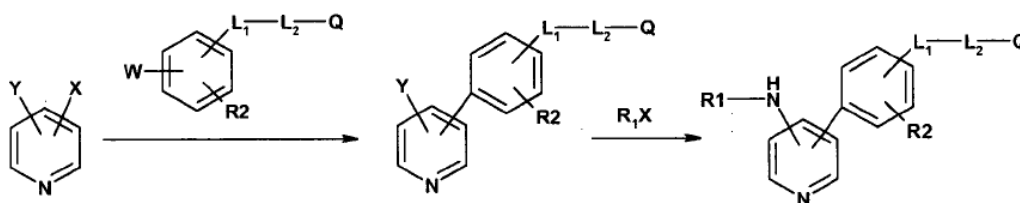
Para los compuestos de la invención actual donde B es un anillo de oxazol, se puede utilizar la secuencia de sintética general descrita en el Esquema 3. La conversión del derivado de bromo acetofenona a el correspondiente intermediario azido puede ocurrir a través de la reacción de sodio o azida de litio en un solvente orgánico el cual puede o no puede contener agua. El intermediario de azido cetona puede entonces ser tratado con un traril o trialquilfosfina (tal como trietilfosfina) en la presencia de un isotiocianato para producir el oxazol de amino correspondiente. Frecuentemente esta ciclización requiere calentamiento, y es descrita por Dhar et al en Bioorg. Med. Chem. Lett 12 (2002) 3125-3128.



Esquema 4

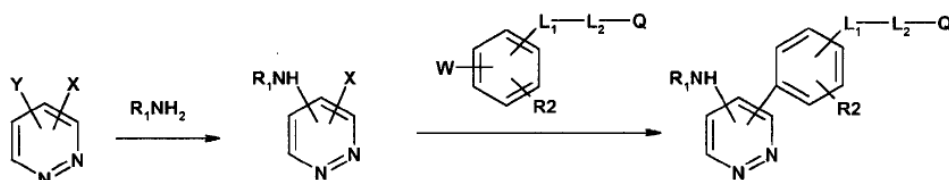
Para los compuestos de la invención actual donde B es un anillo de piridina, se puede utilizar la secuencia sintética general descrita en el Esquema 4. Un derivado de amina puede hacerse reaccionar con el derivado de piridina apropiado para producir el intermediario de amino piridina correspondiente. Por ejemplo, cuando Y es un grupo saliente colocado adecuadamente (es decir, en la posición 2- o 4-) tal como un átomo de halógeno, toluenosulfonato, metanosulfonato, o trifluorometanosulfonato, el derivado de amino R_1NH_2 puede hacerse reaccionar en la presencia de ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o base (tal como hidruro de sodio, trietilamina, o DBU) para proporcionar el intermediario de amino piridina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre también puede facilitar esta transformación, independientemente de donde se dispone Y. Alternativamente, las sales de cobre pueden mediar el proceso donde Y es un derivado de ácido borónico o éster. [Véase Tet. Lett. (1998) vol. 39, p. 2941]. El derivado resultante de amino piridina puede ser entonces acoplado al intermediario de arilo W anterior utilizando la metodología de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestaño, o trialquilsilano, el asociado aril-X adecuado, donde X es un átomo de halógeno o sulfonato puede hacerse reaccionar en la presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligando de soporte para afectar esta construcción de enlace carbono-carbono. Alternativamente, W y X pueden ser reversados en esta desconexión de enlaces.

Alternativamente, la secuencia anterior puede ser reordenado como sigue:



En el esquema anterior, W puede ser un éster borónico o equivalente adecuado, X puede ser un halógeno o sulfonato apropiado, e Y puede ser un precursor de nitrógeno, tales como nitro o nitrógeno protegido tal como

NHBoc. Entonces Y puede ser elaborado en el derivado de amino correspondiente, el cual luego puede ser acoplado con el derivado de R1-X apropiado bajo condiciones ácidas, básicas, o promovidas por metal como se describió anteriormente.



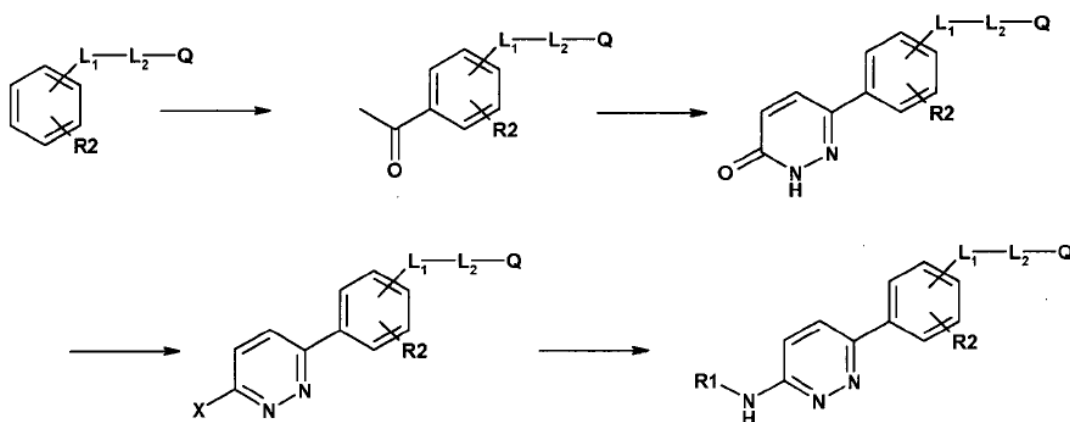
Esquema 5

5

Para los compuestos de la invención actual donde B es un anillo de piridazina, se puede aplicar la secuencia sintética mostrada en el Esquema 5. Un intermediario de piridazina difuncionalizado, por ejemplo 3,6-dicloropiridazina, puede hacerse reaccionar con un amino nucleófilo R_1NH_2 en presencia de ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o base (tal como hidruro de sodio, trietilamina, o DBU) para proporcionar el intermediario de amino piridazina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre también puede facilitar esta transformación, independientemente de donde son dispuestos X e Y. El derivado resultante de amino piridazina puede ser entonces acoplado al intermediario aril-W anterior utilizando la metodología de acoplamiento cruzado catalizada por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestaño, o trialquilsilano, el asociado arilo-X apropiado, donde X es un átomo de halógeno o sulfonato puede hacerse reaccionar en la presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligando de soporte para afectar esta construcción de enlace carbono-carbono. Alternativamente, W y X pueden ser reversados en esta desconexión de enlaces.

10

15

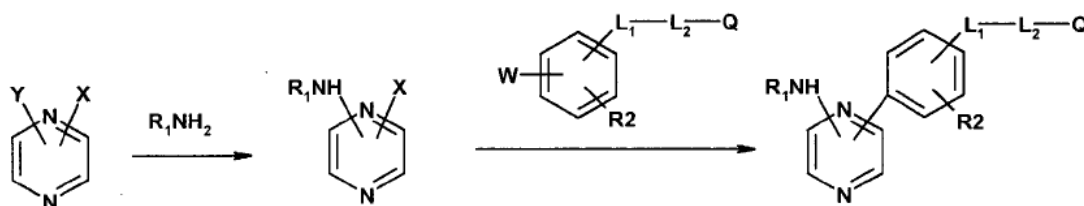


Esquema 6

Los compuestos de la invención actual donde B es un anillo de piridazina también pueden ser preparados mediante la secuencia sintética mostrada en el Esquema 6. La acilación del derivado de areno de partida con el derivado de ácido carboxílico apropiado (es decir, un cloruro de ácido) en la presencia de un ácido de Lewis tal como tricloruro de aluminio puede producir el derivado de acetofenona que se muestra. La construcción del anillo de piridazona puede efectuarse por analogía con la precedencia de la literatura (Synthesis (1993) p. 334). La activación del intermediario de piridazona a través del cloro o bromo piridazina puede ser realizado a través de oxiclورو de fósforo, bromuro de fósforo, o reactivo de activación o equivalente. La sustitución con la amina R_1-NH_2 entonces puede ocurrir bajo condiciones promovidas ácidas, básicas, o de metales de transición.

20

25



Esquema 7

Para los compuestos de la invención actual donde B es un anillo de pirazina, se puede aplicar la secuencia sintética mostrada en el Esquema 7. Un intermediario pirazina difuncionalizado puede hacerse reaccionar con un amino nucleófilo R_1NH_2 en presencia de ácido (tal como HCl o ácido sulfúrico) o base (tal como hidruro de sodio, trietilamina, o DBU) para proporcionar el intermediario de amina piridina. El uso de metales de transición tales como paladio o cobre también puede facilitar esta transformación, independientemente de donde son dispuestos X e Y. El derivado resultante de amina pirazina puede entonces ser funcionalizado con un grupo X tal como halógeno o sulfonato, y luego acoplado al intermediario aril-W anterior utilizando metodología de acoplamiento cruzado catalizado por metal de transición. Por ejemplo, cuando W es un ácido borónico/éster, trialquilestano, o trialquilsilano, el asociado aril-X apropiado puede hacerse reaccionar en la presencia de un metal de transición tal como paladio con o sin un ligando de soporte para afectar esta construcción de enlace carbono-carbono. Alternativamente, W y X pueden ser reversados en esta desconexión de enlaces.

Ejemplos

Los siguientes Ejemplos están destinados a ilustrar la invención. Si no se menciona de otra manera, todas las evaporaciones son realizadas bajo presión reducida, preferiblemente entre aproximadamente 50 mmHg y 100 mmHg. La estructura de los productos finales, los intermediarios y los materiales de partida, es confirmada por métodos analíticos estándar, por ejemplo, microanálisis, punto de fusión (p. f.) y características espectroscópicas, por ejemplo, MS, IR y RMN. Las abreviaturas utilizadas son aquellas convencionales en la técnica.

Condiciones de HPLC:

A: Columna C8-3 Inertsil de 4.6 mm x 5 cm, Acetonitrilo al 10 a 90% en formiato de amonio 5 mM, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

B: Columna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, Acetonitrilo al 40 a 90% en formiato de amonio 5 mM, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

C: Columna C8-3 Inertsil 4.6 mm x 5 cm, Acetonitrilo al 40 a 90% en ácido acético al 0.1%, gradiente 2 min, 4 mL/min, 50 grados centígrados

D:

Columna: Atlantis C18 (Waters, Inc.), 15 cm x 4.6mm x 5 mm

Temperatura de columna: Ambiente

Rata de flujo: 1.4 mL/min

Volumen de inyección: 3.0 mL

Gradiente:

A= Ácido trifluoroacético al 0.1% (TFA) en agua

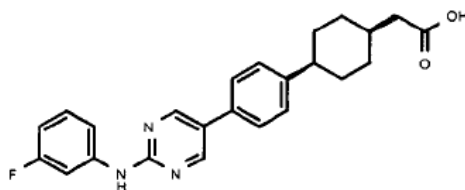
B = Ácido trifluoroacético al 0.05% (TFA) en Acetonitrilo

B al 0 - 95% en 19.0 min, mantener 1.8 min

E: Gemini C18 4.6 x 50mm, tamaño de partícula 5µm; ACN al 5-100%/H2O + NH4OH 5mM/8min

Ejemplo de referencia 1-1.

Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina

- 5 Se agrega en un vial de microondas 3-fluorofenilamina (0.293 mL, 2.58 mmol), 5-bromo-2-cloropirimidina (500 mg, 2.58 mmol), EtOH (10 mL) y HCl concentrado (0.2 mL). La mezcla de reacción es entonces calentada a 50°C durante 15 minutos. Se agrega agua (20 mL) y es extraída con EtOAc. La capa orgánica es lavada con NaHCO₃, secada con Na₂SO₄ y concentrada. El residuo es purificado por cromatografía de columna para dar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6.83 - 6.88 (m, 1 H) 7.24 - 7.26 (m, 1 H) 7.28 (br. s., 1 H) 7.34 - 7.40 (m, 1 H) 7.74 (dt, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 8.56 (s, 2 H); (M+H)⁺ 269.9.

10 B. metil éster del ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- 15 La mezcla de (5-bromopirimidin-2-il)-(3-fluorofenil)-amina (75 mg, 0.28 mmol), metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (Patente WO2004 047755) (100 mg, 0.28 mmol), PdCl₂dppf (12 mg, 0.014 mmol), carbonato de sodio (solución 2M, 0.35 mL) y DME (2 mL) se calienta en un microondas a 125 °C durante 15 minutos. La mezcla de reacción es extraída con EtOAc, lavada con solución de NH₄Cl. La fase orgánica es secada con MgSO₄, filtrada y es utilizada directamente en la siguiente etapa: (M+H)⁺ 420.3.

C. ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- 20 A una solución de metil éster del ácido (4-{4-[2-(3-fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (crudo desde arriba) en DMF (2.5 mL) es agregado LiOH (solución al 10%, 1 mL) y la mezcla de reacción es calentada a 60 °C durante 1.5 horas. La mezcla es entonces sometida a purificación por HPLC para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.09 - 1.15 (m, 1 H) 1.50 (td, J=12.44, 9.98 Hz, 1 H) 1.63 (d, J=5.31 Hz, 6 H) 2.37 (d, J=7.58 Hz, 2 H) 6.76 (td, J=8.21, 2.27 Hz, 1 H) 7.28 - 7.39 (m, 4 H) 7.52 (dd, J=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.65 (s, 1 H) 7.63 (t, J=4.04 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=12.38 Hz, 1 H) 8.84 - 8.86 (m, 2 H) 9.99 (s, 1 H); (M+H)⁺ = 406.2.

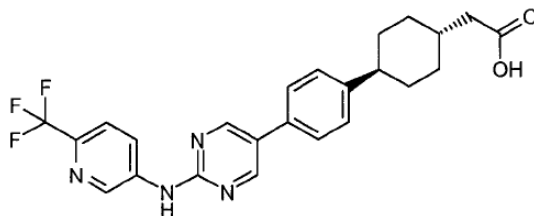
- 25 Alternativamente, el éster metílico puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede agregarse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido por enfriamiento puede producir un precipitado que puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

- 30 Los Ejemplos de Referencia a continuación fueron sintetizados de una manera análoga utilizando ésteres de boronato (en la etapa B) que son conocidos en la literatura: por ejemplo, ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-butírico (patente US 2004 0224997) y ácido (1S,2S)-2-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-benzoil]-ciclopentanocarboxílico (patente US 2004 0224997).

Ejemplo de referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
1-2	Ácido {4-[4-(2-Fenilaminopirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.44	A	388.2
1-3	Ácido 4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-2,2-dimetil-4-oxo-butírico	1.31	A	394.1
1-4	Ácido (1S,2S)-2-[4-[2-(3-Fluorofenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil]-ciclopentanocarboxílico	1.28	A	406.1
1-5	Ácido (1S,2S)-2-[4-[2-(3-Clorofenilamino)-pirimidin-5-il]-benzoil]-ciclopentanocarboxílico	1.33	A	422.1

Ejemplo de Referencia 1-6

Ácido (4-{4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



Metil éster del ácido {4-[4-(2-Cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

- 5 PdCl₂dppf (120 mg, 0.140 mmol) es agregado a una mezcla desgasificada de metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (1.00 g, 2.79 mmol), 5-bromo-2-cloro-pirimidina (540 mg, 2.79 mmol), Na₂CO₃ 2 M (2.8 mL), y DME (7.5 mL). La mezcla es sellada en un tubo de vidrio y calentada a 120 °C durante 20 minutos mediante irradiación de microondas. La reacción es diluida con EtOAc (150 mL), y la suspensión resultante se filtró. El filtrado es extraído con HCl 1 N (25 mL) y la capa orgánica secada sobre Na₂SO₄. La
- 10 concentración seguida por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20%/hexanos) proporciona metil éster del ácido {4-[4-(2-cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético como un sólido blanco: 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 1.14 - 1.27 (m, 2 H) 1.49 - 1.61 (m, 2 H) 1.86 - 1.98 (m, 5 H) 2.28 (d, *J*=6.82 Hz, 2H) 2.56 (tt, *J*=12.22, 3.19 Hz, 1 H) 3.70 (s, 3 H) 7.37 (d, *J*=8.08 Hz, 2 H) 7.49 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 8.81 (s, 2 H); (M+H)⁺ 345.1.

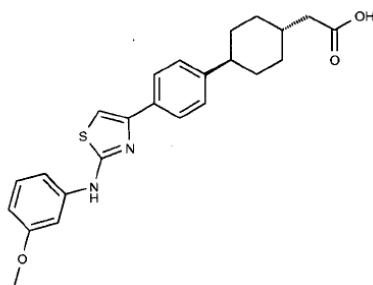
- 15 Ácido (4-{4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético. A un vial de vidrio se agrega 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (35 mg, 0.217 mmol), metil éster del ácido {4-[4-(2-cloro-pirimidin-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (50 mg, 0.145 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mg, 5% mol), X-Phos (7 mg, 10% mol), y Cs₂CO₃ (118 mg, 0.363 mmol). Se purga con N₂. Se adiciona tBuOH (0.25 mL), tolueno (0.75 mL), y el tubo se sella. La mezcla de reacción se calienta a 150 °C durante 30 minutos mediante irradiación de microondas. La reacción es diluida con EtOAc y filtrada. El filtrado es concentrado y sometido a cromatografía sobre sílica gel (EtOAc al 25-50%/hexanos)
- 20 para proporcionar metil éster del ácido (4-{4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético como 90% de pureza. El metil éster del ácido (4-{4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (45 mg, 0.096 mmol) se toma de DMF (1.5 mL) y LiOH 4 M (0.5 mL) y es agitada a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se calienta a 50 °C durante 12 horas y entonces se calienta a 70 °C durante 8 horas. La reacción es diluida con HCl 1 N (2 mL) y H₂O (2 mL). El precipitado es recogido por filtración y purificado por HPLC (Xterra C8 30 x 100 mm, ACN al 22-50%/H₂O + NH₄OH 5mM) para producir ácido (4-{4-[2-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético como un sólido blanco: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.05 - 1.18 (m, 2 H) 1.43 - 1.56 (m, *J*=12.95, 12.66, 12.66, 3.16 Hz, 2H) 1.68 - 1.87 (m, 6 H) 2.08 (d, *J*=6.57 Hz, 2 H) 7.35 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.65 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.85 (d, *J*=8.59 Hz, 1 H) 8.55 (dd, *J*=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.91 (s, 2 H) 9.06 (d, *J*=2.27 Hz, 1 H) 10.42 (s, 1 H); (M+H)⁺ 457.0.

- 30 Utilizando procedimientos análogos, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo de Referencia	Nombre	LC tr	Método	(M+H) ⁺
Ej. 1-7	Ácido (4-{4-[2-(5-Cloro-piridin-2-ilamino)-pirimidin-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13	D	423.1

Ejemplo de Referencia 2-1.

Ácido (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Etil éster del ácido {4-[4-(2-Bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-acético

5 A una solución de etil éster del ácido (4-fenilciclohexil)-acético (10.0 g, 40.6 mmol) (patente WO2004 047755) en DCM (100 mL) a 0 °C es agregado AlCl_3 (9.94 g, 74 mmol) porción a porción. Después es agitada a -1.8 °C durante 10 minutos, se agrega gota a gota bromuro de bromoacetilo (3.59 mL, 40.6 mmol) durante 2 minutos. La mezcla de reacción se deja en agitación a -1.8 °C durante 2 horas. Es vertida entonces lentamente a la mezcla de agua/hielo (200 ml) y es agitada durante 30 minutos. La mezcla es extraída con DCM (2x50 ml). La fase orgánica es separada y lavada con NaHCO_3 (3x100 ml), y salmuera (3x100 ml), es secada con Na_2SO_4 , concentrada y secada bajo alto vacío para dar el compuesto del título (12.8 g) como un sólido amarillo: ^1H NMR (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO-d}$) δ ppm 1.05 - 1.17 (m, 2 H) 1.20 (t, J=8.00 Hz, 3 H) 1.39 - 1.51 (m, 2 H) 1.56 - 1.68 (m, 1 H) 1.76 - 1.87 (m, 4 H) 2.18 (d, J=4.29 Hz, 2 H) 2.48 (td, J=12.32, 2.65 Hz, 1 H) 4.08 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 4.35 (s, 2 H) 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.85(d, J=8.59 Hz, 2 H).

B. etil éster del ácido (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

15 A una solución de etil éster del ácido {4-[4-(2-bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-acético (100 mg, 0.272 mmol) en EtOH/THF (4:1 v/v, 5 ml) se agrega 3-metoxifeniltiourea (99.6 mg, 0.272 mmol) y Na_2CO_3 (58 mg, 0.545 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación a 50 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción es utilizada directamente en la siguiente etapa: (M+H)+451.1.

C. Ácido (4-{4-[2-(3-Metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético. Procedimiento de Saponificación General

20 A la mezcla de reacción de etil éster del ácido (4-{4-[2-(3-metoxifenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético de la etapa B es agregado LiOH (solución al 10 %, 1 mL). Es entonces calentado a 50 °C durante 18 horas. La mezcla es entonces acidificada con solución de HCl (1 N) a pH = 5. El sólido resultante es filtrado y secado bajo alto vacío para dar el compuesto del título (26.8 mg) como un sólido; ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.96 - 1.07 (m, 2 H) 1.31 - 1.43 (m, 2 H) 1.50 - 1.52 (m, 1 H) 1.58 - 1.64 (m, 1 H) 1.71 (d, J=9.60 Hz, 4 H) 2.03 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.27 (br. s., 1 H) 3.67 (s, 3 H) 6.43 (dd, J=7.83, 1.77 Hz, 1 H) 7.03 (dd, J=7.20, 0.88 Hz, 1 H) 7.09 - 7.20 (m, 4 H) 7.44 (br. s., 1 H) 7.70 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 10.13 (br. s., 1 H); MS (M+H)+ = 423.2.

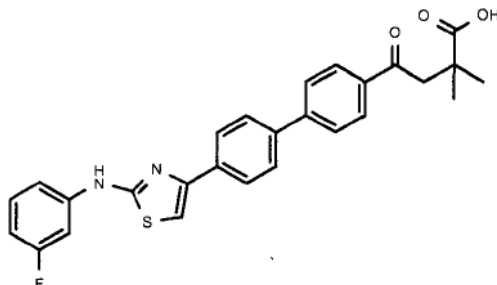
30 Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede añadirse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Los siguientes compuestos son preparados de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
2-2	Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.53	A	411.2
2-3	Ácido (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.65	A	427.1
2-4	Ácido (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.41	A	418.1
2-5	Ácido (4-{4-[2-(3-trifluorometilfenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.59	A	461.1

Ejemplo de Referencia 2-6.

Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



5 A. [4-(4-Bromofenil)-tiazol-2-il]-(3-fluorofenil)-amina

El compuesto del título es preparado de manera análoga con el Ejemplo de Referencia 2-1 etapa B utilizando 2-bromo-1-(4-bromofenil)-etanona y 3-fluorofeniltiurea: (M+H)+ 350.9.

B. Ácido 2,2-Dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-butírico

10 A un vial de microondas es agregado ácido 4-(4-bromofenil)-2,2-dimetil-4-oxo-butírico (150 mg, 0.526 mmol), bis(pinacolato)diboro (160 mg, 0.631 mmol), KOAc (155 mg, 1.58 mmol) y PdCl₂dppf CH₂Cl₂ (13 mg, 0.015 mmol). Entonces es agregado DME (2 mL) y la mezcla es purgada con nitrógeno durante 2 minutos. Entonces el vial es sellado y calentado en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La mezcla de reacción es entonces utilizada directamente en la etapa siguiente: (M+H)+ 333.1.

C. Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-tiazol-4-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

15 A un vial de microondas es agregado [4-(4-bromofenil)-tiazol-2-il]-(3-fluorofenil)-amina (92 mg, 0.26 mmol), ácido 2,2-dimetil-4-oxo-4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-butírico (la mitad del crudo de la última etapa) cabonato de sodio (solución 2M, 0.526 mL) y Pd(PPh₃)₄ unido a la resina (130 mg, 0.013 mmol). La mezcla de reacción es purgada con nitrógeno durante 2 minutos y luego calentada en un microondas a 120 °C durante 20 minutos. La resina es entonces filtrada y el filtrado es concentrado. El residuo es titulado con éter. El sólido amarillo

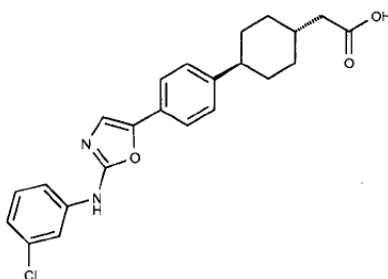
20 resultante es purificado por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.24 (s, 6 H), 2.49 (d, J=3.54 Hz, 4 H), 3.34 (s, 8 H), 6.73 - 6.82 (m, 1 H), 7.05 (s, 2 H), 7.17 (s, 3 H), 7.33 (s, 2 H), 7.35 - 7.40 (m, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.81 - 7.90 (m, 5 H), 8.04 (dd, J=8.34, 2.53 Hz, 4 H), 10.56 (s, 1 H); (M+H)+ = 475.0.

Los siguientes compuestos son preparados de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
2-7	Ácido 3-{4'-[2-(3-Fluorofenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-propiónico	1.42	A	419.1
2-8	Ácido {4'-[2-(3-Fluorofenilamino)-tiazol-4-il]-bifenil-4-il}-acético	1.35	A	405.1

Ejemplo de Referencia 3-1.

Ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Etil éster del ácido {4-[4-(2-Azidoacetil)-fenil]-ciclohexil}-acético

5 A una solución de etil éster del ácido {4-[4-(2-bromoacetil)-fenil]-ciclohexil}-acético (166 mg, 0.451 mmol) en acetona/agua(4:1, v/v, 5 mL) es agregado NaN_3 (44 mg, 0.676 mmol) y la mezcla es agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agrega agua (10 ml) y EtOAc es utilizada para extraer. La fase orgánica es secada con MgSO_4 , concentrada, y secada bajo alto vacío para dar el compuesto del título (154 mg): ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.05 - 1.16 (m, 2 H) 1.20 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.40 - 1.49 (m, 2 H) 1.84 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 2.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.48 (tt, J=12.25, 3.03 Hz, 1 H) 4.08 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 4.45 (s, 2 H) 7.25 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.76 (d, J=8.34 Hz, 2 H).

10 B. Etil éster del ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

15 A una solución de etil éster del ácido {4-[4-(2-azidoacetil)-fenil]-ciclohexil}-acético (154 mg, 0.967 mmol) in 1,4-dioxane (5 mL) es agregado trifenilfosfina (122 mg, 0.967 mmol) y 1-cloro-3-isotiocianatobenceno (0.051 mL, 0.389 mmol). La mezcla de reacción es entonces calentada a 90 °C durante 30 minutos. Se añade agua (10 ml) y EtOAc (20 ml) es utilizado para extraer. La fase orgánica es lavada con salmuera (1x15 ml), secada con MgSO_4 , y concentrada para dar el compuesto del título (109 mg) como un sólido blancuzco: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.12 - 1.19 (m, 2 H) 1.43 - 1.52 (m, 2 H) 1.81 (d, J=10.61 Hz, 4 H) 1.73 - 1.84 (m, 1 H) 2.23 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.99 (ddd, J=7.83, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.28 - 7.36 (m, 3 H) 7.41 (s, 1 H) 7.47 - 7.53 (m, 3 H) 7.85 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H); (M+H)⁺ 439.2.

C. Ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

20 A una solución de etil éster del ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0.10 g) en 6 mL TH F/agua (2:1) se agregó 2 mL de una solución acuosa de LiOH al 10%. La mezcla de reacción se calentó entonces a 150 °C bajo calentamiento por microondas durante 20 minutos. La acidificación con HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se filtró para dar el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.14 - 1.25 (m, 2 H) 1.48 - 1.60 (m, 2 H) 1.76 - 1.83 (m, 1 H) 1.86 - 1.94 (m, 4 H) 2.21 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 7.06 (dd, J=8.21, 1.64 Hz, 1 H) 7.34 - 7.43 (m, 3 H) (s, 1 H) 7.53 - 7.59 (m, 3 H) 7.91 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 10.59 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H); MS (M+H)⁺ 411.1.

30 Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede agregarse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido por enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Los siguientes compuestos son preparados de manera análoga:

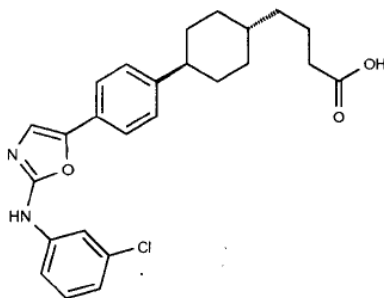
Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
3-2	Ácido (4-{4-[2-(4-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.57	A	411.2
3-3	Ácido (4-{4-[2-(4-Metoxifenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.40	A	407.2
3-4	Ácido (4-{4-[2-(2-Fluorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.40	A	359.1

(continuación)

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
3-5	Ácido {4-[4-(2-Fenilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.37	A	377.2
3-6	Ácido (4-{4-[2-(3-Fluorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.42	A	395.2
3-7	Ácido (4-{4-[2-(2-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.51	A	410.9
3-8	Ácido (4-{4-[2-(3-Cianofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.34	A	402.1
3-9	Ácido {4-[4-(2-Ciclohexilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.4	A	383.0
3-10	Ácido (4-{4-[2-(3,4-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.58	A	445.1
3-11	Ácido (4-{4-[2-(3-Cloro-4-fluorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.50	A	429.1
3-12	Ácido (4-{4-[2-(4-Cloro-3-trifluorometilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.61	A	479.1
3-13	Ácido (4-{4-[2-(3,5-Difluorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.48	A	412.1
3-14	Ácido (4-{4-[2-(3,5-Diclorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.61	A	445.0
3-15	Ácido (4-{4-[2-(2-Cloro-4-trifluorometilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.62	A	479.0
3-16	Ácido (4-{4-(2-(2-trifluorometilfenilamino)-oxazol-5-il)-fenil}-ciclohexil)-acético	1.50	A	445.2
3-17	Ácido (4-{4-[2-(3-Fluoro-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.44	A	409.2
3-18	Ácido {4-[4-(2-p-Toluilaminooxazol-5-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.40	A	391.2
3-19	Ácido (4-{4-[2-(3-Cloro-4-metilfenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.54	A	425.1

Ejemplo de Referencia 3-20.

Ácido 4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-butírico



A. (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetaldehído

5 A una solución de etil éster del ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (500 mg, 1.14 mmol) en DCM (20 mL) a -78 °C es agregado DIBAL-H (1 M en tolueno, 2.14 mL, 2.14 mmol) y la mezcla es dejada en agitación a -78 °C durante 2 horas. El metanol (3 ml) es agregado para detener la reacción. La mezcla de reacción es entonces vertida en hielo y sal de Rochelle (4 g). Se agrega agua (20 ml) y la mezcla es extraída con EtOAc (3x30 ml). La fase orgánica es lavada con salmuera (3x30 ml), secada con Na₂SO₄ y concentrada para dar el compuesto del título (253 mg) como un sólido blanco: (M+H)⁺ 395.2.

B. Bencil éster del ácido (E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-but-2-enoico

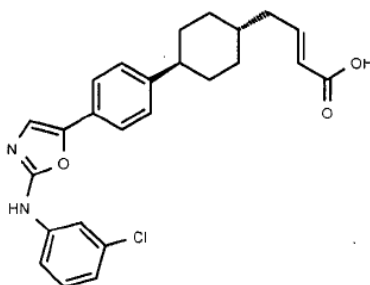
10 A una mezcla de (benciloxicarbonilmetil)-trifenilfosfonio bromuro (315 mg, 0.642 mmol) en THF (6 mL) a 0 °C es agregado NaH (60% en aceite mineral, 27 mg, 0.642 mmol) y la suspensión es dejada en agitación a 0 °C durante 30 minutos. (4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetaldehído (253 mg, 0.642 mmol) en THF (4 ml) es agregado gota a gota. La mezcla de reacción es entonces agitada a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 18 horas. Es añadida agua (10 ml) y solución de HCl (1 N, 15 ml), y la mezcla de reacción es
15 extraída con EtOAc (3x15 ml). La fase orgánica es lavada con agua (1x15 ml), salmuera (3x20 ml), secada y concentrada para dar el compuesto del título (279 mg) como un sólido de color blancuzco: 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.02 - 1.14 (m, 2 H) 1.34 - 1.49 (m, 3 H) 1.59 - 1.73 (m, 1 H) 1.80 - 1.87 (m, 3 H) 2.11 (t, J=8.00 Hz, 2 H) 2.46 (ddd, J=11.68, 9.16, 2.91 Hz, 1 H) 5.11 (s, 2 H) 5.82 (d, J=15.66 Hz, 1 H) 6.90 - 6.99 (m, 1 H) 7.14 - 7.17 (d, 8.08 Hz, 2H) 7.24 - 7.28 (m, 3 H) 7.28 - 7.32 (m, 6 H) 7.40 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.49 (s, 1 H); (M+H)⁺ 527.2.

C. Ácido 4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-butírico

25 A una solución de bencil éster del ácido (E)-4-(4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-but-2-enoico (139 mg, 0.283 mmol) en EtOAc/EtOH (5:1 v/v, 6 mL) es agregado Pd(OH)₂ (100 mg) y la mezcla es agitada en hidrógeno a 1 atmósfera durante 72 horas. El catalizador es filtrado y lavado con EtOAc. El filtrado es entonces concentrado y secado bajo alto vacío para dar el compuesto del título (107 mg) como un sólido blanco: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 1.18 - 1.25 (m, 2H) 1.39 - 1.48 (m, 2H) 1.49 - 1.57 (m, 2 H) 1.82 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 1.74 - 1.85 (m, 1 H) 2.18 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 6.99 (ddd, J=7.96, 2.02, 0.88 Hz, 1 H) 7.28 - 7.33 (m, 3 H) 7.40 (s, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 3 H) 7.85 (t, J=2.02 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 439.0.

Ejemplo de Referencia 3-21.

30 Ácido (E)-4-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-but-2-enoico

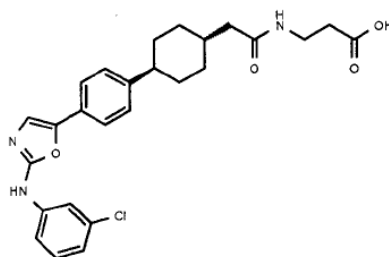


A una solución de bencil éster del ácido (E)-4-(4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-but-2-enoico (139 mg, 0.283 mmol) en 3 mL de TH F/agua (2: 1) se agregó 1 mL de LiOH acuoso al 10%. La reacción homogénea se dejó agitar a 50 °C durante la noche. La acidificación con HCl concentrado proporcionó un

precipitado el cual se filtró y entonces se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 - 1.09 (m, 2 H) 1.41 (td, J=11.62, 3.28 Hz, 3 H) 1.71 - 1.78 (m, 4 H) 2.07 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 5.72 (d, J=15.41 Hz, 1 H) 6.76 (ddd, J=15.47, 7.64, 7.45 Hz, 1 H) 6.92 (ddd, J=7.89, 1.96, 0.76 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 2 H) 7.23 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.34 (s, 1 H) 7.41 - 7.45 (m, 3 H) 7.78 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 10.47 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 437.2.

Ejemplo de Referencia 3-22.

Ácido 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexyl)-acetilamino]-propiónico



A. Etil éster del ácido 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexyl)-acetilamino]-propiónico

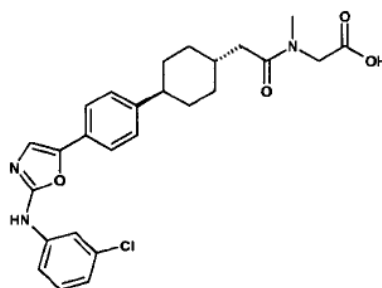
- 10 A una solución de etil éster del ácido 3-aminopropionico (41 mg, 0.268 mmol) y Et₃N (0.082 mL, 0.730 mmol) es agregada una solución de ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (100 mg, 0.243 mmol) en DMF (4 mL), HATU (102 mg, 0.268 mmol) y iPr₂NEt (0.127 mL, 0.73 mmol). La mezcla de reacción es dejada en agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añade agua y EtOAc es utilizado para extraer. La capa orgánica es lavada con salmuera, secada con Na₂SO₄ y concentrada para dar el compuesto del título (140 mg)
- 15 como un sólido de color bronce: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.18 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.38 - 1.50 (m, 2 H) 1.71 (dd, J=7.71, 4.17 Hz, 1 H) 1.78 (t, J=12.63 Hz, 4 H) 1.98 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.44 (t, J=6.82 Hz, 2 H) 3.25 - 3.28 (m, 2 H) 4.06 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 6.99 (ddd, J=7.89, 1.96, 1.01 Hz, 1 H) 7.27 - 7.35 (m, 1 H) 7.29 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.40 (s, 1 H) 7.50 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.47 - 7.52 (m, 1 H) 7.85 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 7.88 (t, J=5.81 Hz, 1 H) 10.52 (s, 1 H); (M+H)⁺ 510.2.

20 B. Ácido 3-[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetilamino]-propiónico

- El compuesto del título es preparado de una manera análoga con los procedimientos descritos anteriormente: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 - 1.10 (m, 2 H) 1.35 - 1.46 (m, 2 H) 1.63 - 1.70 (m, 1 H) 1.71 - 1.79 (m, 4 H) 1.95 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.30 (t, J=6.95 Hz, 2 H) 2.38 - 2.44 (m, 1 H) 3.20 (d, J=19.45 Hz, 1 H) 3.20 (d, J=5.81 Hz, 1 H) 6.96 (ddd, J=7.96, 2.02, 0.88 Hz, 1 H) 7.27 (dd, J=9.85, 8.34 Hz, 3 H) 7.38 (s, 1 H) 7.44 - 7.49 (m, 3 H) 7.82 (t, J=2.02 Hz, 2 H) (M+H)⁺=482.2.
- 25

Ejemplo de Referencia 3-23.

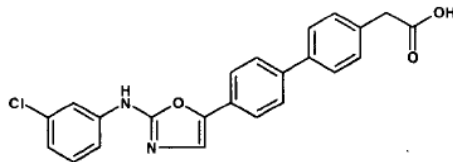
Ácido {[2-(4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-ciclohexil)-acetil]-metil-amino}-acético



- 30 El compuesto del título es preparado de forma análoga con el Ejemplo de Referencia 3-22 utilizando etil éster etílico del ácido metilamino-acético: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.90 - 0.99 (m, 2 H), 1.24 - 1.36 (m, 2 H), 1.60 - 1.70 (m, 5 H), 1.96 and 2.11 (rotámeros d, J=6.57 Hz and 6.82 Hz, 2 H), 2.64 y 2.86 (rotámeros s, 3 H), 3.78 and 3.80 (br.s. y rotámeros s, 2 H), 6.84 (dt, J=7.83, 1.01 Hz, 1 H), 7.12 - 7.20 (m, 3 H), 7.26 (d, J=1.52 Hz, 1 H), 7.32 - 7.37 (m, 3 H), 7.70 (t, J=2.02 Hz, 1 H), 10.40 (br. s., 1 H); (M+H)⁺= 482.2.

Ejemplo de Referencia 3-24.

Ácido {4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-acético



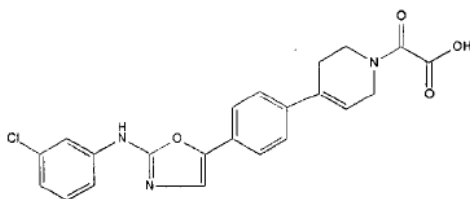
- 5 El compuesto del título es preparado de forma análoga con el Ejemplo de Referencia 3-1 utilizando 2-bromo-1-(4-bromofenil)-etanona y ácido [4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-acético como materiales de inicio: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.80 (s, 2 H) 7.19 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.50 - 7.58 (m, 3 H) 7.72 - 7.76 (m, 2 H) 7.83 - 7.90 (m, 4 H) 7.95 (m, 2 H) 8.05 (t, $J=2.15$ Hz, 1 H) 10.78 (s, 1 H) 12.51 (br. s., 1 H); (M+H) $^+$ = 405.1.

Los siguientes compuestos son preparados de manera similar:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) $^+$
3-25	Ácido 3-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-propiónico	0.84	B	419.0
3-26	Ácido 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-2,2-dimetil-4-oxo-butírico	1.02	B	475.0
3-27	Ácido 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-4-oxo-butírico	1.36	A	445.0
3-28	Ácido 4-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexanocarboxílico	1.13	C	501.1

10 **Ejemplo de Referencia 3-29.**

Ácido (4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-oxo-acético



A. Tert-butil éster del ácido 4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

- 15 La preparación de tert-butil éster del ácido -(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico ha sido descrita en [Tet. Lett. 41(19), 3705-3708, 2000]. El éster boronato (1.1 g, 3.6 mmol, 1.5 equivalentes) y [5-(4-bromo-fenil)-oxazol-2-il]-(3-cloro-fenil)-amina (0.84 g, 2.4 mmol, 1.0 equivalente) se disolvieron en DME 12 mL y entonces se cargaron con 3 ml de una solución de Na_2CO_3 2 M. Se agregó $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ en resina de poliestireno (0.72 g, 0.072 mmol), y la suspensión se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se calentó a 100 °C durante la noche. La reacción fue entonces filtrada para eliminar el catalizador, y después de la eliminación del solvente el producto fue triturado con hexanos y éter para producir el compuesto del título: (M+H) $^+$ 452.1.

B. (3-Clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina

A una solución de tert-butil éster del ácido 4-{4-[2-(3-clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2.5 g, 5.5 mmol) en MeOH (1 mL) es agregado HCl 4M en dioxano (3 mL) y la mezcla es agitada a

temperatura ambiente durante 2 horas. Es concentrada y utilizada en la siguiente etapa como la sal de HCl bis: (M+H)⁺ 352.1.

C. Etil éster del ácido 4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-oxo-acético

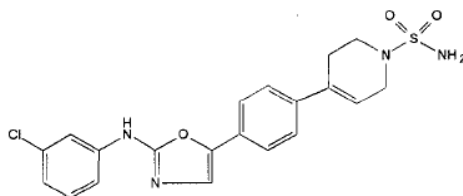
- 5 A una solución de sal bis HCl de (3-clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina (50 mg, 0.12 mmol) en DCM (1 mL) a 0 °C es agregado DIEA (0.052 mL, 0.3 mmol) y después agitado durante 5 minutos, es agregado etil clorooxoacetato (0.016 mL, 0.14 mmol) gota a gota. La mezcla es agitada durante 2 horas y la mezcla es purificada por RP-HPLC para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.30 (q, *J*=7.07 Hz, 3 H) 2.58 (m, 2 H) 3.55 - 3.90 (m, 2 H) 4.07 - 4.20 (m, 1 H) 4.32 (m, 2 H) 6.21 - 6.29 (m, 1 H) 7.00 (dd, *J*=7.45, 1.64 Hz, 1 H) 7.34 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.47 - 7.60 (m, 6 H) 7.86 (t, *J*=2.02 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 452.1.

- 10 D. Ácido 4-{4-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-oxo-acético

El compuesto del título es obtenido utilizando los procedimientos de saponificación descritos anteriormente: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 3.37 (br. s., 2 H) 3.64 (d, *J*=15.92 Hz, 2 H) 4.08 (br.s., 2 H) 6.30 (br. s., 1 H) 7.05 (dd, *J*=7.83, 2.02 Hz, 1 H) 7.39 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.53 - 7.60 (m, 4 H) 7.60 - 7.64 (m, 2 H) 7.92 (t, *J*=1.89 Hz, 1 H) 10.73 (d, *J*=4.04 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 424.1.

15 Ejemplo de Referencia 3-30.

Amida del ácido 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfónico



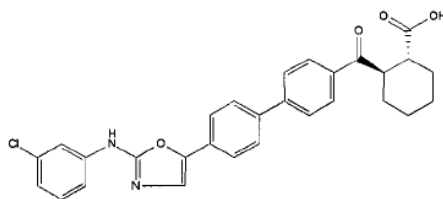
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de sal bis HCl de (3-clorofenil)-{5-[4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina de manera análoga utilizando N-Boc clorosulfonamida seguido de la desprotección mediada por TFA: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 2.55 (br. s., 2 H) 3.15 (t, *J*=5.56 Hz, 2 H) 3.65 (d, *J*=2.78 Hz, 2 H) 6.22 (t, *J*=3.28 Hz, 1 H) 6.92 (dd, *J*=7.83, 1.52 Hz, 1 H) 7.26 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.39 - 7.53 (m, 7 H) 7.79 (t, *J*=2.02 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 431.1.

Utilizando el agente de acilación apropiado, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
3-31	Tert butil éster de la amida-N- del ácido carboxílico del ácido 4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-sulfónico	1.55	A	531.2
3-32	Ácido 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-2,2-dimetil-4-oxo-butírico	1.37	A	480.0
3-33	Ácido 4-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)-4-oxo-butírico	1.19	A	452.0
3-34	Ácido 2-(4-{4-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carbonil)-benzoico	1.23	A	500.1

25 Ejemplo de Referencia 3-35.

Ácido (1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexanocarboxílico



A. (3-Cloro-fenil)-{5-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-oxazol-2-il}-amina

- 5 El compuesto del título es preparado a partir de [5-(4-bromofenil)-oxazol-2-il]-(3-clorofenil)-amina utilizando bis(pinacolato)diboro, KOAc, y PdCl₂dppf CH₂Cl₂ 4n DME a 120 °C durante 20 minutos bajo calentamiento por microondas. La mezcla de reacción es entonces utilizada directamente en la siguiente etapa: (M+H)⁺ 397.1.

B. Ácido (1R,2R)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexanocarboxílico

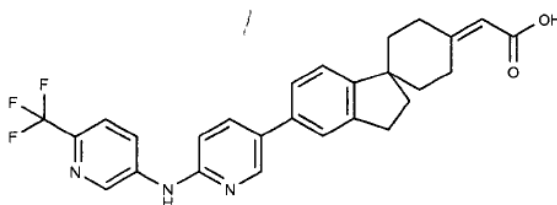
- 10 Utilizando ácido (1R,2R)-2-(4-Bromo-benzoil)-ciclohexanocarboxílico, se puede preparar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.16 - 1.28 (m, 1 H) 1.36 - 1.58 (m, 3H) 1.77 - 1.91 (m, 2 H) 2.01 (d, *J*=10.61 Hz, 1 H) 2.17 (dd, *J*=12.25, 2.91 Hz, 1 H) 2.75 (dd, *J*=11.75, 2.91 Hz, 1 H) 3.66 - 3.75 (m, 1 H) 7.08 (dd, *J*=7.83, 1.26 Hz, 1 H) 7.42 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H) 7.59 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H) 7.68 (s, 1 H) 7.79 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.94 (t, *J*=8.59 Hz, 5 H) 8.15 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H) 10.70 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ = 501.0.

Los siguientes compuestos son preparados de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 3-36	Ácido (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclohexanocarboxílico	1.1	B	501.1
Ej. 3-37	Ácido (trans)-2-{4'-[2-(3-Clorofenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-carbonil}-ciclopentanocarboxílico	1.52	A	487.0
Ex-3-38	Ácido (4-{4'-[2-(3-Cloro-fenilamino)-oxazol-5-il]-bifenil-4-il}-ciclohexil)-acético	1.22	B	487.1

15 Ejemplo de Referencia 4-1.

Ácido (4-{5-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético



A. Metil éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil]-acético

- 20 A una solución de metil éster del ácido (5-bromo-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil)-acético (reportado en la WO2004 047755, 6.9 g, 20.7 mmol, 1.0 equivalentes) en dimetoxietano 35 mL se agregó bis(pinacolato)diboro (6.4 g, 24.8 mmol, 1.2 equivalentes), acetato de potasio (5.0 g, 51.8 mmol), 2.5 equivalentes) y complejo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.67 g, 0.83 mmol, 0.04 equivalentes). La mezcla de reacción fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, luego sellada y calentada a 100 °C durante 18 horas. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, filtrada, y concentrada *in vacuo*. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 5-15% en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (s, 12 H)
- 25

1.65 - 1.78 (m, 4 H) 2.00 - 2.15 (m, 3 H) 2.25 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 2.87 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.63 (s, 3 H) 3.74 (m, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 7.07 (d, $J=7.58$ Hz, 1 H) 7.58 (dd, $J=7.58$, 0.76 Hz, 1 H) 7.62 (s, 1 H); (M+H)⁺ 383.2.

B. (5-Bromo-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

Una mezcla de 5-amino-2-(trifluorometil)piridina (0.5 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv) y 5-bromo-2-fluoropiridina (0.47 mL, 4.6 mmol, 1.5 equiv) en 1-butanol 2 mL fue cargada con 0.15 mL de HCl 4.0 M (en dioxano) y calentada a 150 °C a través de calentamiento por microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue sometida a partición entre acetato de etilo y bicarbonato saturado, y los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre sulfato de sodio. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.63 (br. s., 1 H) 6.67 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 7.56 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.62 (dd, $J=8.84$, 2.53 Hz, 1 H) 8.22 - 8.66 (m, 2 H) 8.57 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H); (M+H)⁺ 320.0.

C. Metil éster del ácido (4-{5-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético

Un vial de microondas fue cargado con 5-Bromo-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (0.23 g, 0.71 mmol, 1.0 equivalente) y metil éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético (0.30 g, 0.78 mmol, 1.0 equivalente) en dimetoxietano 4 mL. A esta solución se agregó Na₂CO₃ 2M (0.89 mL, 2.5 equivalentes) seguido por complejo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.023 g, 0.028 mmol, 0.04 equivalentes). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 5 minutos y entonces se calentó a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados sobre sulfato de magnesio. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1.69 - 1.80 (m, 4 H) 2.07 - 2.19 (m, 3 H) 2.24 - 2.32 (m, 1 H) 2.37 (m, 1 H) 2.94 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.65 (s, 3 H) 3.77 (m, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 6.84 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 6.90 (br. s., 1 H) 7.13 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.29 (dd, $J=7.96$, 1.64 Hz, 1 H) 7.33 (s, 1 H) 7.57 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.75 (dd, $J=8.59$, 2.53 Hz, 1 H) 8.29 (dd, $J=8.72$, 2.15 Hz, 1 H) 8.42 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.60 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H); (M+H)⁺ 494.2.

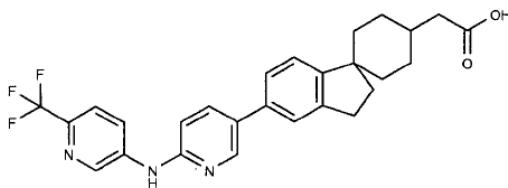
D. Ácido (4-{5-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético

Se disolvió metil éster del ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético (0.36 g, 0.73 mmol, 1.0 equivalente) en THF 3 mL/MeOH (2:1) y cargado con LiOH 1 mL acuoso al 10%. La reacción fue agitada a 60 °C durante 3 horas. Se eliminaron los compuestos orgánicos volátiles, y luego el pH se ajustó a pH 1 utilizando unas pocas gotas de HCl concentrado. El precipitado resultante se filtró y se secó durante la noche para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.56 - 1.71 (m, 4 H) 2.08 (dd, $J=14.91$, 1.77 Hz, 2 H) 2.07 (s, 1 H) 2.26 (dd, $J=3.54$, 1.77 Hz, 1 H) 2.34 (dd, $J=13.14$, 8.84 Hz, 1 H) 2.88 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 3.68 (d, $J=13.89$ Hz, 1 H) 5.60 (s, 1 H) 6.95 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.20 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.36 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.42 (s, 1 H) 7.72 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.89 (dd, $J=8.84$, 2.53 Hz, 1 H) 8.46 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.50 (dd, $J=8.84$, 2.27 Hz, 1 H) 8.84 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.79 (s, 1 H); (M+H)⁺ 480.2.

Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equivalentes). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede añadirse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para producir el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Ejemplo de Referencia 4-2.

Ácido (4-{5-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético



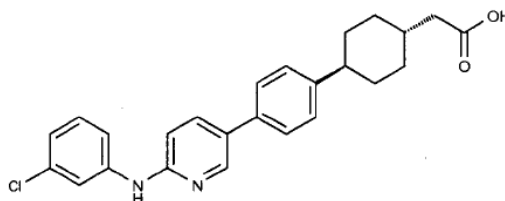
A una solución de ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético (0.15 g, 0.31 mmol, 1.0 equivalente) en EtOH 5 mL se agregó óxido de platino 20 mg. El recipiente de reacción fue entonces purgado con hidrógeno, y entonces se agitó bajo presión en globo durante la noche. La reacción fue filtrada a través de Celita y concentrada in vacuo. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó dos diastereómeros separables (cis y trans):

Diastereómero 1: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.27 (m, 2 H) 1.55 - 1.63 (m, 2 H) 1.67 - 1.81 (m, 4 H) 1.84 (br. s., 1 H) 2.03 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 2.24 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 2.95 (t, $J=7.45$ Hz, 2 H) 7.09 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.53 (s, 1 H) 7.51 (d, $J=7.83$ Hz, 1 H) 7.86 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 8.03 (dd, $J=8.59$, 2.53 Hz, 1 H) 8.60 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.64 (dd, $J=8.46$, 2.15 Hz, 1 H) 8.98 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.91 (s, 1 H)

- 5 Diastereómero 2: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.20 (m, 2 H) 1.25 - 1.35 (m, 2 H) 1.43 - 1.57 (m, 4 H) 1.72 (t, $J=7.33$ Hz, 2 H) 1.80 (br. s., 1 H) 2.17 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 2.66 (t, $J=7.07$ Hz, 2 H) 6.80 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 7.19 - 7.26 (m, 1 H) 7.57 (br. s., 1 H) 7.75 (dd, $J=8.59$, 2.53 Hz, 1 H) 8.31 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.35 (dd, $J=8.84$, 2.53 Hz, 1 H) 8.69 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.63 (s, 1 H); (M+H) $^+$ 482.2.

Ejemplo de Referencia 4-3.

- 10 Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(3-clorofenil)-amina

- 15 Un vial de 1 fracción fue cargado con 2,5-dibromopiridina (0.5 g, 2.1 mmol, 1.0 equivalente) y 3-clorofenil amina (0.89 ml, 8.4 mmol, 4 equivalentes). La mezcla de reacción pura fue calentada a 180 °C durante 3 horas. La reacción fue enfriada, entonces purificada por cromatografía instantánea para producir el compuesto del título. (M+H) $^+$ 285.0.

B. Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

- 20 El compuesto del título fue sintetizado utilizando metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y los procedimientos descritos anteriormente: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.30 - 1.36 (m, 1 H) 1.65 - 1.78 (m, 1 H) 1.85 (m, 5 H) 1.89 - 1.97 (m, 1 H) 2.00 - 2.11 (m, 1 H) 2.53 (d, $J=7.58$ Hz, 2 H) 2.80 (d, $J=9.60$ Hz, 1 H) 7.16 (t, $J=8.21$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.52 (t, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.81 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.74 - 7.83 (m, 1 H) 8.15 (dd, $J=8.59$, 2.53 Hz, 1 H) 8.31 (t, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.76 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 9.65 (s, 1 H); (M+H) $^+$ 421.2.

Los siguientes compuestos pueden ser preparados de una manera análoga utilizando la anilina apropiada:

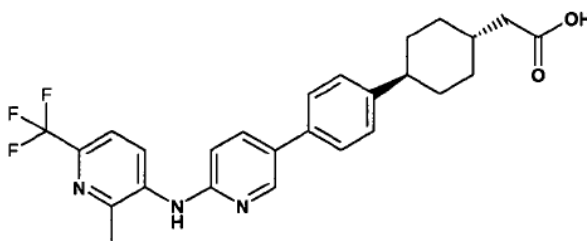
Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) $^+$
Ej. 4-4	Ácido (4-{4-[6-(3-metilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.53	A	401.2
Ej. 4-5	Ácido (4-{4-[6-(3-trifluorometilfenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.62	A	455.2
Ej. 4-6	Ácido (4-{4-[6-(3-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.55	A	417.2
Ej. 4-7	Ácido (4-{4-[6-(2-Fluorofenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.49	A	405.2
Ej. 4-8	Ácido (4-{4-[6-(2-Metoxifenilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.55	A	417.2
Ej. 4-9	Ácido (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.53	A	456.3

Los siguientes compuestos también pueden ser preparados de manera similar a partir de la anilina y haloareno correspondiente:

Ejemplo de referencia	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. 4-10	Ácido (4-{4-[6-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-5-metil-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.47	A	432.1
Ej. 4-11	Ácido (4-{4-[5-Fluoro-6-(6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.44	A	436.1

Ejemplo de Referencia 4-12

5 Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (5-Bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

2,5-dibromopiridina (474 mg, 2 mmol) y 2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamina (352 g, 2 mmol) fueron disueltos en 1,4-dioxano (4 mL) en un recipiente a presión. Se agregaron Pd2dba3 (55 mg, 0.06 mmol) y XANTPHOS (46 mg, 0.08 mmol), seguidos por carbonato de cesio (1.3 g, 4 mmol). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, entonces el recipiente fue cerrado herméticamente y calentado a 100 °C durante 18 horas. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, entonces la capa orgánica fue lavada con salmuera, secada con sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a través de evaporación rotatoria. El material crudo fue purificado a través de cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (7-60%) para obtener el compuesto objetivo como un sólido: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 2.62 (s, 3 H) 6.36 (br. s., 1 H) 6.75 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=8.34 Hz, 1 H) 7.69 (dd, J=8.84, 2.53 Hz, 1 H) 8.32 - 8.37 (m, 2 H); MS (M+H)+ 334.7.

B. Metil éster del ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

(5-Bromo-piridin-2-il)-(2-metil-6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (290 mg, 0.87 mmol) y metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (312 mg, 0.87 mmol) fueron disueltos en DME anhidro (3 mL) en un recipiente a presión. Se agregó PdCl₂dppf (21 mg, 0.026 mmol), seguido por carbonato de sodio acuoso (2M, 0.870 mL, 1.74 mmol). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, entonces el recipiente fue cerrado herméticamente y calentado a 80 °C durante 18 horas. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y agua, lavada con salmuera, secada con sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada a través de evaporación rotatoria. El material crudo fue purificado a través de cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (7-50%) para obtener el compuesto objetivo como un sólido: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 - 1.21 (m, 2 H) 1.50 (td, J=12.44, 10.23 Hz, 2 H) 1.81 (m, 4 H) 2.25 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.59 (s, 3 H) 3.60 (s, 3 H) 7.22 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.57 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.59 Hz, 1H) 7.97 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 8.48 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.64 (s, 1 H) 8.66 (d, J=8.34 Hz, 1 H); MS (M+H) + 484.3.

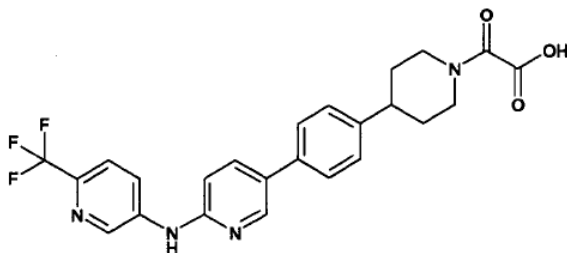
C. Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Se disolvió metil éster del ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (332 g, 0.69 mmol) en THF/MeOH (3:1, 4 mL) y se le agregó LiOH acuoso (4M, 1 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces el solvente orgánico fue eliminado mediante evaporación rotatoria. El producto crudo restante fue diluido con agua y el pH fue ajustado a 2 con HCl 1 M. El precipitado resultante fue recogido por filtración y fue secado bajo vacío para obtener el compuesto del título como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.95 - 1.04 (m, 2 H) 1.44 (dd, J=12.51, 2.91Hz, 2 H) 1.67 (br. s., 1 H)

1.74 - 1.87 (m, 6 H) 2.47 (m, 1 H) 2.60 (s, 3 H) 7.25 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.30 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.56 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.66 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.97 (dd, $J=8.72, 2.65$ Hz, 1 H) 8.48 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 8.67 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.80 (s, 1 H); MS (M+H)⁺ 470.3.

Ejemplo de Referencia 4-13

5 Ácido oxo-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético



A. Tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico

A una solución de 4-(4-Bromo-fenil)-piperidina (1 g, 4.2 mmol) en DMF (8 mL) fue agregado NaH (168 mg, 4.2 mmol, 60% en aceite mineral). La suspensión fue agitada durante 15 minutos, entonces se añadió decarbonato de di-^t-butilo (915 mg, 4.2 mmol). La mezcla fue agitada durante 18 horas, entonces se detuvo con metanol, y se sometió a partición entre EtOAc al 30%/hexanos y agua. La capa orgánica fue secada con sulfato de magnesio, fue filtrada, y concentrada mediante evaporación rotatoria para producir el compuesto del título como un sólido blanco, el cual fue tomado en la siguiente etapa sin purificación adicional; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃-d) δ ppm 1.49 (s, 9 H) 1.58 (qd, $J=12.67, 4.42$ Hz, 2 H) 1.80 (d, $J=13.14$ Hz, 2 H) 2.61 (tt, $J=12.22, 3.57$ Hz, 1 H) 2.79 (t, $J=12.63$ Hz, 2 H) 4.24 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 7.08 (m, 2 H) 7.43 (m, 2 H); MS (M+H)⁺ 340.8 and 342.8.

B. Tert-butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico

Se disolvieron tert-butil éster del ácido 4-(4-Bromo-fenil)-piperidin-1-carboxílico (1.4 g, 4.1 mmol) y bis pinacolato diboro (1.15 g, 4.53 mmol) en DME (3 mL) en un recipiente a presión, y a la solución se agregó PdCl₂dppf (100 mg, 0.12 mmol) y KOAc (808 mg, 8.2 mmol). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, entonces el recipiente fue cerrado herméticamente y fue agitado a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción fue sometida a partición entre EtOAc y agua, fue lavada con salmuera, secada con sulfato de magnesio, filtrada, y concentrada mediante evaporación rotatoria. El material crudo fue purificado a través de cromatografía instantánea sobre sílica gel eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (5-20%) para obtener el compuesto objetivo como un sólido: MS (M+H)⁺ 388.3.

25 C. Tert-butil éster del ácido 4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-carboxílico

Se disolvieron tert-butil éster del ácido 4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (1.56 g, 4.1 mmol) y (5-Bromo-piridin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (1.28 g, 4.0 mmol) en DME (8 mL) en un recipiente a presión, y a la solución se le agregó PdCl₂dppf (100 mg, 0.12 mmol) y Na₂CO₃ (2.0M, 4.0 mL, 8.1 mmol). La mezcla fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, entonces el recipiente fue sellado herméticamente y fue agitado a 80 °C durante 18 horas. La mezcla fue sometida a partición entre EtOAc y NH₄Cl acuoso saturado, fue lavado con salmuera, secado con sulfato de magnesio, filtrado, y concentrado mediante evaporación rotatoria. El material crudo fue purificado a través de cromatografía de columna sobre sílica gel, eluyendo con un gradiente de EtOAc/hexanos (10-50%) para obtener el compuesto objetivo como un sólido: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.25 (br. s., 2 H) 1.42(s, 9H)1.52(qd, $J=12.63, 4.55$ Hz, 2 H) 1.77 (m, 2 H) 2.66-2.76 (m, 1 H) 4.09 (m, 2 H) 7.03 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.34 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.60 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.79 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.99 (dd, $J=8.72, 2.65$ Hz, 1 H) 8.56 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.91 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.87 (s, 1 H); MS (M+H)⁺ 499.3.

D. [5-(4-Piperidin-4-il-fenil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

Tert-butil éster del ácido 4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-carboxílico (1.02 g, 2.0 mmol) fue suspendido en 1,4-dioxano/MeOH (5:1, 6 mL) y fue tratado con HCl (4M en 1,4-dioxano, 2 mL). Después de 18 horas, se agregó más HCl (4 M, 1,4-dioxano, 3 ml) y se agitó 2 días. Los solventes fueron eliminados mediante evaporación rotatoria y el producto crudo fue secado bajo vacío para obtener la sal de hidrocloreuro del compuesto del título como un sólido amarillo pegajoso el cual fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación adicional: MS (M+H)⁺ 399.4.

E. Etil éster del ácido oxo-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético

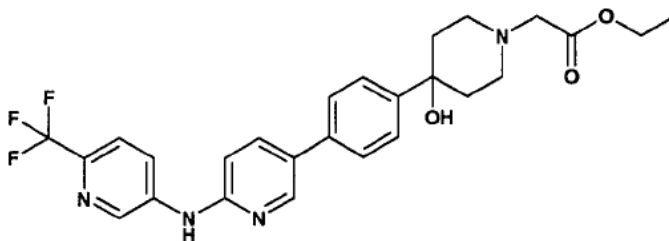
Se suspendió clorhidrato de [5-(4-Piperidin-4-il-fenil)-piridin-2-il]-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (200 mg, 0.46 mmol) en DCM (2 mL) y se le agregó N,N-diisopropiletilamina (1.320 mL, 7.6 mmol). Se agregó etil éster del ácido cloro-oxoacético (0.076 mL, 0.69 mmol) gota a gota, y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener 229 mg del compuesto del título como un aceite crudo, el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación: MS (M+H)+ 499.2.

F. Ácido oxo-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético

Se disolvió etil éster del ácido oxo-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético (229 mg, 0.46 mmol) en THF/MeOH/DMF (3:1:1, 5 mL) y a la solución se le agregó LiOH acuoso (4M, 1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.41 (m, 1 H) 1.52 (m, 1 H) 1.76 (td, J=13.89, 1.52 Hz, 2 H) 2.72 - 2.81 (m, 1 H) 2.96 (td, J=12.63, 2.27 Hz, 1 H) 3.16 (d, J=5.31 Hz, 1 H) 3.85 (dd, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 4.37 (ddd, J=12.69, 1.83, 1.64 Hz, 1 H) 7.03 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.31 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.60 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.98 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 8.55 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.58 (dd, J=8.59, 2.02 Hz, 1 H) 8.90 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.91 (s, 1 H); MS (M+H)+ 471.2.

Ejemplo de Referencia 4-14

Ácido (4-Hidroxi-4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético



A. Etil éster del ácido (4-Hidroxi-4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético

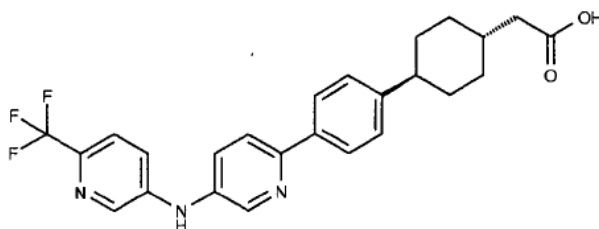
Se disolvió 4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-4-ol (153 mg, 0.37 mmol, preparado por procedimientos análogos descritos anteriormente) en DMF (2 mL) y se le agregó K₂CO₃ (128 mg, 0.93 mmol) seguido por etil éster del ácido bromo-acético (0.050 mL, 0.44 mmol) añadido gota a gota, y la reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre EtOAc al 40%/hexanos y agua, se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró mediante evaporación rotatoria para obtener el compuesto del título como un aceite crudo, el cual se llevó a la siguiente etapa sin purificación: MS (M+H)+ 499.4.

B. Ácido (4-Hidroxi-4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético

Se disolvió etil éster del ácido (4-Hidroxi-4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-3-il]-fenil}-piperidin-1-il)-acético (137 mg, 0.27 mmol) en THF/MeOH/DMF (3:1:1, 5 mL) y a la solución se le agregó LiOH acuoso (4M, 1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, entonces la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.54 (qd, J=12.38, 4.29 Hz, 1 H) 1.42 (qd, J=12.51, 4.42 Hz, 1 H) 1.77 (td, J=14.08, 1.14 Hz, 2 H) 2.78 (m, 1 H) 2.98 (td, J=12.63, 2.27 Hz, 1 H) 3.29 (s, 2 H) 3.87 (dd, J=11.37, 2.27 Hz, 1 H) 4.39 (ddd, J=12.69, 1.83, 1.64 Hz, 1 H) 7.04 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.32 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.80 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.99 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 8.55 - 8.62 (m, 1 H) 8.57 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.92 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H); (M+H)+ 473.3.

Ejemplo de Referencia 5-1.

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Metil éster del ácido {4-[4-(5-Bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

5 A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (4.0 g, 11.2 mmol, 1.0 equiv) y 2,5-dibromopiridina (3.2 g, 13.4 mmol, 1.2 equiv) en tolueno 50 ml/etanol (1:1) se agregó Na_2CO_3 2 M (16.8 ml, 3 equiv) seguido por $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.38 g, 0.34 mmol, 0.03 equiv). La mezcla bifásica se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se calentó a 60 °C durante 3 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y entonces se sometió a partición entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio saturado. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 7-40% en hexanos) proporcionó el compuesto del título como un sólido de color amarillo: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (dd, $J=13.01$, 2.15 Hz, 2 H) 1.41 - 1.54 (m, 2 H) 1.76 - 1.90 (m, 5 H) 2.20 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 2.46 (tt, $J=12.09$, 3.19 Hz, 1 H) 3.62 (s, 3 H) 7.23 (d, $J=8.08$ Hz, 2 H) 7.53 (dd, $J=8.59$, 0.76 Hz, 1 H) 7.77 (dd, $J=8.46$, 2.40 Hz, 1 H) 7.81 (q, $J=3.87$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 8.64 (d, $J=1.77$ Hz, 1 H); (M+H)⁺ 390.0.

B. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

15 Un vial de microondas fue cargado con metil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (3.4 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv), 3-amino-6-trifluorometil piridina (2.1 g, 13.1 mmol, 1.2 equiv), carbonato de cesio (7.1 g, 21.9 mmol, 2.5 equiv), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (X-Phos, 0.42 g, 0.88 mmol, 0.1 equiv) y acetato de paladio (0.30 g, 0.44 mmol, 0.05 equiv) en 20 ml de tolueno/t-butanol (9:1). La suspensión fue purgada con nitrógeno durante 10 minutos, entonces se calentó a 150 °C bajo calentamiento por microondas durante 45 minutos. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente, fue sometida a partición entre acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera, entonces se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron in vacuo. La purificación por cromatografía en sílica gel proporcionó el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.10 - 1.21 (m, 1 H) 1.51 (qd, $J=12.72$, 2.78 Hz, 2 H) 1.70 - 1.87 (m, 5 H) 2.26 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 2.50 (m, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 7.33 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.67 - 7.74 (m, 2 H) 7.89 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.46 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.18 (s, 1 H); (M+H)⁺ 427.3.

C. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

30 Una solución en THF de metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético fue tratada con LiOH acuoso al 10% y calentado a 50 °C durante la noche. Por la terminación de la reacción, la mezcla fue acidificada con HCl concentrado. El precipitado resultante fue aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.08 - 1.19 (m, 1 H) 1.14 (dd, $J=12.63$, 2.27 Hz, 1 H) 1.44 - 1.56 (m, 1 H) 1.50 (dd, $J=12.51$, 2.65 Hz, 1 H) 1.75 (br. s., 1 H) 1.84 (d, $J=10.61$ Hz, 4 H) 2.14 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 2.54 (m, 1 H) 7.33 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.65 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 1 H) 7.70 (d, $J=8.34$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.59$ Hz, 2 H) 8.46 (d, $J=2.78$ Hz, 1 H) 8.54 (d, $J=2.53$ Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H); (M+H)⁺ 456.3. Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en una mezcla de THF y agua, y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, momento en el cual el THF es eliminado bajo presión reducida para producir una suspensión de color blanco opaco, la cual proporciona el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente por la filtración. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) δ 10.05 (s, 1 H), 8.59 (d, 1 H, $J = 2.8$ Hz), 8.54 (s, 1 H), 7.92 (d, 2 H, $J = 8.2$ Hz), 7.86 (d, 1 H, $J = 8.8$ Hz), 7.75 (dd, 1 H, $J = 8.7$, 2.7 Hz), 7.69 (s, 2 H), 7.27 (d, 2 H, $J = 8.5$ Hz), 2.45 (m, 1 H), 1.84 (m, 4 H), 1.67-1.80 (m, 3 H), 1.41 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H); MS m/z 456 (M-Na+2H)⁺.

Usando el derivado amino apropiado, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

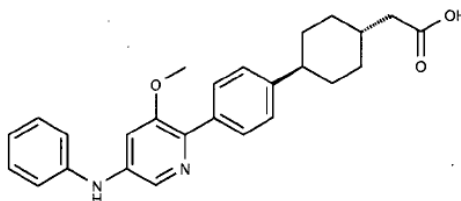
Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-2	Ácido (4-{4-[5-(Piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.30	A	388.3

(continuación)

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
Ej. 5-3	Ácido {4-[4-(5-Fenilaminopiridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.42	A	387.3
Ej. 5-4	Ácido (4-{4-[5-(5-Cianopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.28	A	413.3
Ej. 5-5	Ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.47	A	456.4
Ej. 5-6	Ácido (4-{4-[5-(4-trifluorometilfenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.54	A	455.4
Ej. 5-7	Ácido (4-{4-[5-(5-Metilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.44	A	402.3
Ej. 5-8	Metil éster del ácido (4-{4-[5-(5-Trifluorometilpiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.36	B	470.4
Ej. 5-9	Ácido (4-{4-[5-(5-Cloropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.48	A	422.3
Ej. 5-10	Ácido (4-{4-[5-(6-Metoxipiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.35	A	418.4
Ej. 5-11	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoropiridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.39	A	406.4
Ej. 5-12	Ácido (4-{4-[5-(6-Acetilaminopiridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.09	A	445.4

Ejemplo de Referencia 5-13.

Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético



5

A. Metil éster del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

10

A una solución de 2-cloro-3-metoxi-5-nitro-piridina (0.10 g, 0.53 mmol, 1.0 equiv) y metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.2 g, 0.56 mmol, 1.05 equiv) en DME 5 MI se agregó solución de carbonato de potasio saturado 0.5 MI y catalizador de Pd(PPh₃)₄ 10 mg. La reacción se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción cruda se concentró in vacuo y luego se cargó directamente en una columna de sílica gel de sílice. La elución con EtOAc al 30%/hexanos proporcionó el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 - 1.19 (m, 2 H) 1.15 (d, J=13.14 Hz, 1 H) 1.46 - 1.59 (m, 1 H) 1.51 (dd, J=12.38, 2.78 Hz, 2 H) 1.81 (d, J=5.56 Hz, 4 H) 2.26 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 4.00 (s, 3 H) 7.36 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.90 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 9.05 (s, 1 H); (M+H)+385.1.

15

B. Metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.14 g) en EtOAc 10 ml se agregó Pd/C 30 mg. El recipiente de reacción se purgó con hidrógeno, entonces se agitó durante la noche bajo atmósfera en globo de hidrógeno. La filtración a través de Celite seguida por la eliminación del solvente *in vacuo* proporcionó el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.94 - 1.02 (m, 1 H) 1.01 (s, 3 H) 1.31 (td, $J=12.57$, 9.98 Hz, 2 H) 1.64 (d, $J=11.37$ Hz, 4 H) 2.09 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 3.44 (s, 3 H) 3.59 (s, 3 H) 5.25 (s, 2 H) 6.52 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.02 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.47 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 7.54 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H); (M+H) $^+$ 355.1.

C. Metil éster del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-3-metoxi-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.12 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) y ácido fenil borónico (0.082 g, 0.67 mmol, 2.0 equiv) en diclorometano 5 ml se agregó piridina (0.054 ml, 0.67 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.092 g, 0.50 mmol, 1.5 equiv), y tamices moleculares 4A. La mezcla de reacción heterogénea se dejó en agitación abierta a la atmósfera durante 18 horas. La eliminación del solvente y la purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 40% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.14 - 1.31 (m, 2 H) 1.50 (br. s., 1 H) 1.55 (dd, $J=12.51$, 2.40 Hz, 2 H) 1.87 (d, $J=12.38$ Hz, 5 H) 2.31 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.86 (s, 3 H) 6.96 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.38 (m, 7 H) 7.82 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.11 (d, $J=2.02$ Hz, 1 H) 8.53 (s, 1 H); (M+H) $^+$ 431.2.

D. Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

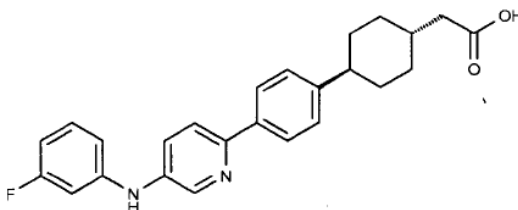
A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-fenilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.082 g) en THF 5 ml se agregó 5 ml de una solución de LiOH 4 M. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se calentó a 60 °C durante 5 horas. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se filtró para proporcionar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 1 H) 1.07 (dd, $J=12.38$, 2.27 Hz, 2 H) 1.39 - 1.59 (m, $J=12.88$, 12.63, 12.63, 3.03 Hz, 3 H) 1.77 (d, $J=10.36$ Hz, 4 H) 2.09 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 7.00 (t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 7.20 - 7.24 (m, 2 H) 7.31 (dd, $J=7.71$, 1.89 Hz, 4 H) 7.34 (s, 1 H) 7.51 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H) 7.61 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.91 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 9.27 (br. s., 1 H); (M+H) $^+$ 417.1.

Los siguientes compuestos pueden ser preparados de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) $^+$
Ej. 5-14	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-fluorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.4	A	435
Ej. 5-15	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(4-trifluorometil-fenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.5	A	485
Ej. 5-16	Ácido {4-[4-(3-Metoxi-5-(3-clorofenil)amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.5	A	451

Ejemplo de Referencia 5-17.

Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Metil éster del ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de 2-bromo-5-nitropiridina (0.81 g, 4.0 mmol, 1.0 equiv) y metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (1.5 g, 4.0 mmol, 1.05 equiv) en DME 20 ml se agregó

solución de carbonato de potasio saturada 2 Ml seguida de catalizador de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 50 mg. La reacción se calentó entonces a 80 °C durante el fin de semana. La eliminación de los volátiles *in vacuo* seguido por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 - 1.06 (m, 1 H) 1.00 (dd, $J=12.76$, 2.15 Hz, 2 H) 1.30 - 1.42 (m, $J=12.82$, 12.60, 12.60, 2.91 Hz, 2 H) 1.65 (br. S., 2 H) 1.68 (d, $J=3.54$ Hz, 3 H) 2.11 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 3.46 (s, 3 H) 7.27 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.98 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.08 (dd, $J=8.84$, 0.51 Hz, 1 H) 8.47 (dd, $J=8.84$, 2.78 Hz, 1 H) 9.27 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) (M+H)⁺ 355.1.

B. Metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(5-Nitro-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (1.4 g, 4.0 mmol) en EtOH 20 Ml se agregó Pd/C (0.4 g) seguido por formiato de amonio (2 g). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de Celita. La eliminación del solvente *in vacuo* proporcionó el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 2 H) 1.43 - 1.54 (m, 1 H) 1.48 (dd, $J=12.57$, 2.46 Hz, 2H) 1.81 (d, $J=11.75$ Hz, 6 H) 2.26 (d, $J=6.69$ Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 6.98 (dd, $J=8.59$, 2.78 Hz, 1 H) 7.24 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.57 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.81 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.00 (d, $J=2.65$ Hz, 1 H); (M+H)⁺ 325.2.

C. Metil éster del ácido (4-[4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético

A una solución de metil éster del ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.10 g, 0.3 mmol, 1.0 equiv) y ácido 3-fluorofenil borónico (0.086 g, 0.61 mmol, 2.0 equiv) en diclorometano 5 Ml se agregó piridina (0.05 Ml, 0.61 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (II) (0.084 g, 0.46 mmol, 1.5 equiv) y tamices moleculares 4A. La mezcla heterogénea se dejó en agitación abierta a la atmósfera durante 18 horas. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20-45% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12 - 1.27 (m, 2 H) 1.47 (br. S., 1 H) 1.53 (dd, $J=12.51$, 2.65 Hz, 1 H) 1.67 (br. S., 1 H) 1.85 (d, $J=12.38$ Hz, 4 H) 2.29 (d, $J=6.57$ Hz, 2 H) 3.34 (s, 2 H) 3.64 (s, 3 H) 6.69 (td, $J=8.46$, 2.53 Hz, 1 H) 6.89 (dt, $J=11.62$, 2.15 Hz, 1 H) 6.96 (dd, $J=7.83$, 1.77 Hz, 1 H) 7.33 (d, $J=8.34$ Hz, 2H) 7.63 (dd, $J=8.59$, 2.78 Hz, 1 H) 7.84 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.95 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 8.47 (s, 1 H) 8.71 (s, 1H); (M+H)⁺ 419.3.

D. Ácido (4-[4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético

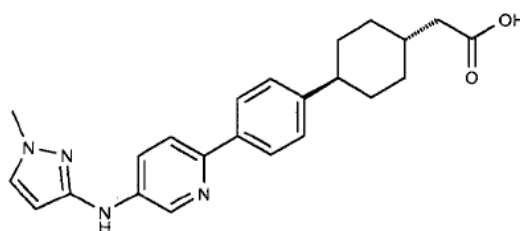
A una solución de metil éster del ácido (4-[4-[5-(3-Fluoro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético (0.10 g) en THF 5 Ml se agregó 5 Ml de una solución de LiOH 4 M. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se calentó a 60 °C durante la noche. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se filtró para proporcionar el compuesto del título: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 - 1.12 (m, 1 H) 1.02 (dd, $J=11.62$, 9.35 Hz, 2 H) 1.33 (br. S., 1 H) 1.38 (dd, $J=12.51$, 2.65 Hz, 2 H) 1.62 (d, $J=9.35$ Hz, 2 H) 1.71 (d, $J=10.11$ Hz, 4 H) 2.03 (d, $J=6.82$ Hz, 2 H) 6.64 - 6.73 (m, 1 H) 6.86 - 6.93 (m, 2 H) 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.21 - 7.35 (m, 1 H) 7.78 (d, $J=8.34$ Hz, 2H) 7.83 - 7.89 (m, 1 H) 7.89 - 7.97 (m, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 9.26 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 405.1.

Los siguientes compuestos pueden prepararse de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-18	Ácido (4-[4-[5-(3-Cloro-fenilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético	1.5	10	421.1

Ejemplo de Referencia 5-19.

Ácido (4-[4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina

A una solución de 1-metil-1 H-pirazol-3-ilamina (0.23 g, 2.3 mmol, 1.0 equiv) y ácido 2-bromopiridil-5-borónico (0.70 g, 3.5 mmol, 1.5 equiv) en diclorometano 10 ml se agregó piridina (0.43 ml, 5.4 mmol, 2.4 equiv), acetato de cobre (II) (0.63 g, 3.5 mmol, 1.5 equiv) y tamices moleculares 4Å. La mezcla de reacción heterogénea se dejó agitar vigorosamente abierta al aire durante la noche. Entonces, la reacción se filtró a través de Celita, se concentró *in vacuo*, y se purificó por cromatografía en sílica gel para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.80 (s, 3 H) 5.84 (s, 1 H) 7.45 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.60 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.86 (dd, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H) 8.41 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.92 (s, 1 H); (M+H)⁺ 255.1.

B. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

A una solución de (6-bromo-piridin-3-il)-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-amina (0.15 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) y metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.23 g, 0.7 mmol, 1.1 equiv) en DME 5 ml se agregó solución de carbonato de potasio saturado 0.5 ml seguido por catalizador de Pd(PPh₃)₄ 5 mg. Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante 2 horas. La eliminación de los volátiles *in vacuo* seguido por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.14 - 1.26 (m, 2 H) 1.54 (qd, J=12.59, 2.40 Hz, 2 H) 1.68 (br. s., 1 H) 1.87 (d, J=11.12 Hz, 5 H) 2.31 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 3.66 (s, 3 H) 3.82 (s, 3 H) 5.86 (s, 1 H) 7.33 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.59 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 7.80 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.93 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.97 (dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H) 8.65 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H); (M+H)⁺ 405.2.

C. Ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

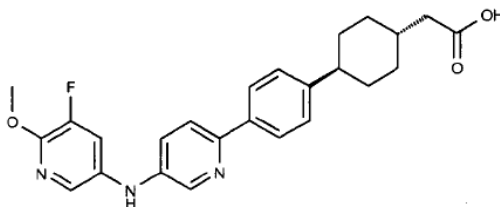
A una solución de metil éster del ácido (4-{4-[5-(1-Metil-1H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0.12 g) en THF 5 ml se agregó 5 ml de una solución de LiOH 4 M. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se calentó a 60 °C durante la noche. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se filtró para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 - 1.13 (m, 2 H) 1.40 - 1.59 (m, J=12.82, 12.66, 12.66, 3.03 Hz, 3H) 1.77 (d, J=9.60 Hz, 5 H) 2.09 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.48 - 2.54 (m, 1 H) 3.74 (s, 3 H) 5.84 (s, 1 H) 7.38 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.58 (s, 1 H) 7.83 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.09 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=11.62 Hz, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.79 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ 391.1.

Los siguientes compuestos pueden ser preparados de manera análoga:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) ⁺
Ej. 5-20	Ácido (4-{4-[5-(Isoxazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.2	A	378.1

Ejemplo de Referencia 5-21.

Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-amina

A una solución de 6-bromo-piridin-3-ilamina (0.20 g, 1.2 mmol, 1.0 equiv) y ácido 2-metoxi-3-fluoropiridil-5-borónico (0.39 g, 2.3 mmol, 2.0 equiv) en diclorometano 10 ml se agregó piridina (0.24 ml, 3.0 mmol, 2.5 equiv), acetato de cobre (II) (0.32 g, 1.7 mmol, 1.5 equiv) y tamices moleculares 4Å. Entonces, la reacción se filtró a través de Celita, se concentró *in vacuo*, y se purificó por cromatografía en sílica gel para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3.96 (s, 3 H) 7.35 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 7.42 - 7.46 (m, 1 H) 7.62 (dd, J=11.87, 2.27 Hz, 1 H) 7.88 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.09 (s, 1 H) 8.52 (s, 1 H); (M+H)⁺ 300.0.

B. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

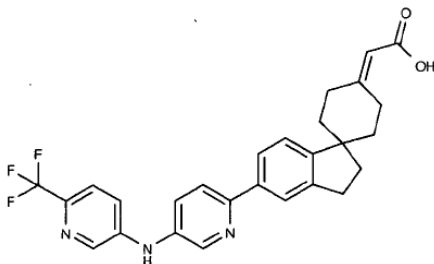
A una solución de (6-bromo-piridin-3-il)-(5-fluoro-6-metoxi-piridin-3-il)-amina (0.17 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) y metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.22 g, 0.6 mmol, 1.0 equiv) en DME 15 ml se agregó solución de carbonato de sodio saturado 1 ml seguido por catalizador de Pd(PPh₃)₄ 10 mg. Entonces, la reacción se calentó a 80 °C durante la noche. La eliminación de los volátiles *in vacuo* seguido por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 20% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 - 1.08 (m, 1 H) 1.01 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 1.31 - 1.52 (m, 3 H) 1.62 (s, 2 H) 1.69 (d, J=9.85 Hz, 4 H) 2.02 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=13.89 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 3 H) 7.70 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 9.04 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 450.3.

10 C. Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Utilizando los procedimientos de saponificación señaladas anteriormente, se produjo el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.93 - 1.08 (m, 1 H) 1.01 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 1.31 - 1.52 (m, J=12.95, 12.66, 12.66, 3.16 Hz, 3 H) 1.62 (s, 2 H) 1.69 (d, J=9.85 Hz, 4 H) 2.02 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 3.81 (s, 3 H) 7.28 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.58 (d, J=13.89 Hz, 1 H) 7.75 (d, J=8.34 Hz, 3 H) 7.70 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 9.04 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 436.1.

Ejemplo de Referencia 5-22.

Ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético



A. (6-Bromo-piridin-3-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

20 A una solución de 3-amino-6-trifluorometil piridina (0.25 g, 1.2 mmol, 2.0 equiv) y ácido 2-bromopiridil-5-borónico (0.10 g, 0.62 mmol, 1.0 equiv) en diclorometano 5 ml se agregó piridina (0.10 ml, 1.2 mmol, 2.0 equiv), acetato de cobre (0.17 g, 0.93 mmol, 1.5 equiv) y tamices moleculares. Entonces, la reacción se filtró a través de Celita, se concentró *in vacuo*, y se purificó por cromatografía en sílica gel para proporcionar el compuesto del título: (M+H)⁺ 319.9.

25 B. Metil éster del ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il] espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético

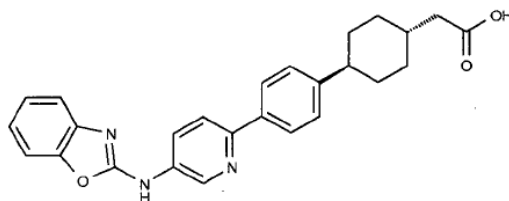
Un vial de microondas se cargó con (6-Bromo-piridin-3-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (0.087 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) y metil éster del ácido {4-[5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético (0.10 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) en dimetoxietano 3 ml. A esta solución se agregó Na₂CO₃ 2M (0.35 ml, 2.5 equiv) seguido por complejo de PdCl₂dppf(diclorometano) (0.011 g, 0.014 mmol, 0.05 equiv). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y entonces se calentó a 150 °C durante 30 minutos. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio. La purificación del producto crudo por cromatografía instantánea proporcionó el compuesto del título: (M+H)⁺ 494.2.

C. Ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético

35 Una solución de metil éster del ácido (4-{5-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-espirociclohexilidenil-1,1'-indanil}-acético (0.020 g, 0.041 mmol, 1.0 equiv) en DMF 1.5 ml se cargó con 0.5 ml de una solución de LiOH al 10%. La solución homogénea se calentó a 60 °C durante 3 horas. La purificación por HPLC en fase reversa proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.62 - 1.79 (m, 4 H) 2.01 - 2.10 (m, 1 H) 2.14 (td, J=7.58, 1.01 Hz, 2 H) 2.31 - 2.44 (m, 2 H) 2.95 (t, J=7.33 Hz, 2 H) 3.79 (d, J=14.15 Hz, 1 H) 5.63 (s, 1 H) 7.25 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 7.68 - 7.74 (m, 2 H) 7.82 (d, J=8.08 Hz, 1 H) 7.88 (br. S., 1 H) 7.86 (d, J=4.04 Hz, 1 H) 8.46 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 8.53 (d, J=3.03 Hz, 1 H) 9.20 (s, 1 H); (M+H)⁺ 480.2.

Ejemplo de Referencia 5-23.

Ácido (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

65 mg de metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y 0.3 ml de 2-clorobenzoxazol se disolvieron en 1.5 ml de t-BuOH/DME (1:1) en un tubo de microondas de 5 ml con una barra de agitación. Se agregó 0.1 ml de 4N-HCl en dioxano y el recipiente de reacción se selló y se calentó a 120 °C durante 2 horas por microondas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y los precipitados resultantes se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. La torta de filtración se secó por aire en el embudo de succión y se analizó por ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.2 (s, 3 H) 1.5 (s, 2 H) 1.8 (s, 6 H) 2.3 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 3.6 (s, 4 H) 7.2 (m, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.3 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.5 (d, J=13.9 Hz, 2 H) 8.0 (m, 3 H) 8.4 (m, 1 H) 8.9 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 11.0 (s, 1 H); (M+H)⁺ 442.2.

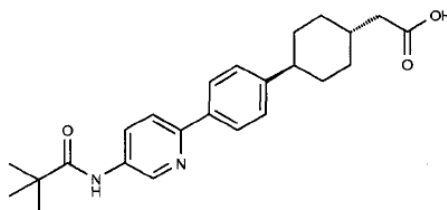
B. Ácido (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Se agitó Metil éster del ácido (4-{4-[5-(Benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético en 4 ml de THF/agua (1:1) y se trató con 30 mg de LiOH a temperatura ambiente. Entonces, la reacción se calentó a 50 °C y se agitó durante la noche. Análisis por LC-MS indicó que la reacción era completa. La reacción se diluyó con agua (2 ml) y se neutralizó con HCl 6N. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua y acetato de etilo. El precipitado se secó y se analizó por ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.1 (m, 2 H) 1.5 (s, 2 H) 1.8 (t, J=6.7 Hz, 1 H) 1.8 (s, 4 H) 2.2 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 7.2 (td, J=7.8, 1.3 Hz, 1 H) 7.3 (td, J=7.6, 1.1 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=8.3 Hz, 2 H) 7.5 (dd, J=13.9, 7.3 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.1 Hz, 3 H) 8.3 (dd, J=8.7, 2.7 Hz, 1 H) 8.9 (d, J=3.0 Hz, 1 H); (M+H)⁺ 428.1.

Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y ser tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede añadirse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para producir el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente: ¹H RMN (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 8.73 (s, 1 H), 8.29 (dd, 1 H, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.86 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.81 (d, 1 H, J = 8.8 Hz), 7.31 (m, 2 H), 7.21 (d, 2 H, J = 8.2 Hz), 7.09 (t, 1 H, J = 7.6 Hz), 6.97 (t, 1 H, J = 7.7 Hz), 2.40 (m, 1 H), 1.83 (d, 2 H, J = 6.9 Hz), 1.75 (m, 4 H), 1.65 (m, 1 H), 1.40 (m, 2 H), 1.02 (m, 2 H); MS m/z 428 (M-Na+2H)⁺.

Ejemplo de Referencia 5-24.

Ácido (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

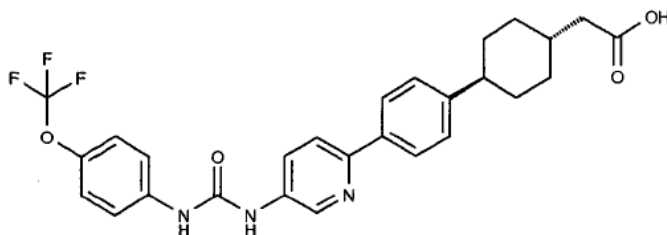
A una mezcla de metil éster del ácido {4-[4-(5-amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (100 mg, 0.3 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se agregó trietilamina (43 µl, 0.3 mmol) y cloruro de trimetilacetilo (40 µl, 0.3 mmol). Después de 15 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con hexanos para producir un precipitado el cual es recogido por filtración: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.15 (dd, J=12.69, 1.71 Hz, 2 H) 1.26 (s, 10 H) 1.42 - 1.56 (m, 1 H) 1.50 (d, J=9.85 Hz, 1 H) 1.82 (d, J=11.37 Hz, 5 H) 2.26 (d, J=6.69 Hz, 2 H) 3.61 (s, 3 H) 7.32 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.87 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.95 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.15 (dd, J=8.72, 2.53 Hz, 1 H) 8.88 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.53 (s, 1 H); (M+H)⁺ 409.2.

B. Ácido (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Una mezcla de metil éster del ácido (4-{4-[5-(2,2-dimetil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (90 mg, 0.2 mmol) fue agitada durante 15 horas en una mezcla 1:1 de THF/4M LiOH (10 ml). La neutralización con HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se aisló por filtración: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (dd, J=12.25, 1.89 Hz, 2 H) 1.19 (s, 10 H) 1.41 (dd, J=12.44, 2.59 Hz, 2 H) 1.77 (t, J=13.14 Hz, 6 H) 1.95 (d, J=6.95 Hz, 2 H) 7.24 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.72 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.09 (dd, J=8.72, 2.53 Hz, 1 H) 8.83 (d, J=2.40 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H); (M+H)⁺ 395.1.

Ejemplo de Referencia 5-25

Ácido [4-(4-{5-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético



A 150 mg (0.5 mmol) de metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético en DCM 5 mL, 102 mg (0.5 mmol) se agregó 1-Isocianato-4-trifluorometoxi-benceno y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La dilución de la mezcla de reacción con hexanos causó el producto deseado a precipitar el cual se recogió por filtración para proporcionar metil éster del ácido [4-(4-{5-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético: M+1 = 528.2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.09 - 1.20 (m, 2 H) 1.50 (td, J=12.63, 10.11 Hz, 2 H) 1.80 (s, 3 H) 1.83 (d, J=3.28 Hz, 2 H) 2.25 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.51 - 2.54 (m, 1 H) 3.61 (s, 3 H) 7.31 (dd, J=8.72, 3.16 Hz, 4 H) 7.55 - 7.61 (m, 2 H) 7.86 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.94 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.02 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1H) 8.66 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 8.99 (s, 1 H) 9.05 (s, 1 H).

A 210 mg (0.4 mmol) de metil éster del ácido [4-(4-{5-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético en THF/H₂O (10 mL; 4:1), se agregó solución de Hidróxido de Litio acuoso 5 mL (4M) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Se acidificó con ácido clorhídrico concentrado el cual precipitó el compuesto deseado. Se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar ácido [4-(4-{5-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético, el cual se disolvió subsecuentemente en metanol (5 ml) un equivalente de hidróxido de potasio y se añadieron 2 ml de H₂O y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se evaporó hasta sequedad para proporcionar ácido [4-(4-{5-[3-(4-Trifluorometoxi-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético como la sal de potasio: ¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 1.03 - 1.144(m, 2 H) 1.45 (td, J=12.57, 9.98 Hz, 2 H) 1.75 - 1.87 (m, 5H) 2.03 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 2.37 - 2.47 (m, 1 H) 7.12 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.43 - 7.51 (m, 2 H) 7.64 - 7.73 (m, 3 H) 7.96 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 8.58 (d, J=2.27 Hz, 1H); (M+H)⁺ 514.2.

Usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo de Referencia # / Ejemplo #	Nombre	LC tr	Método	(M+H) ⁺
Ej. de Ref. 5-26	Ácido {4-[4-(5-Acetilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.11	A	353.2
Ej. de Ref. 5-27	Ácido (4-{4-[5-(3-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.53	A	483.2
Ej. de Ref. 5-28	Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.4	A	416.2
Ej. de Ref. 5-29	Ácido [4-(4-{5-[3-(2-Trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12.9	D	498.2
Ej. de Ref. 5-30	Ácido (4-{4-[5-(3-o-Toluil-ureido)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	12	D	444.2

(continuación)

Ejemplo de Referencia # / Ejemplo #	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. de Ref. 5-31	Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12.5	D	468.2
Ej. de Ref. 5-32	[4-(4-{5-[(1H-Indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11.9	D	454.2
Ej. de Ref. 5-33	Ácido [4-(4-{5-[(Piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	9.8	D	416.1
Ej. de Ref. 5-34	Ácido [4-(4-{5-[(6-Metil-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	9.6	D	430.1
Ej. de Ref. 5-35	Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12	D	495.8
Ej. de Ref. 5-36	Ácido [4-(4-{5-[(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.42	A	480
Ej. 5-37	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	13.9	D	462.1
Ej. 5-38	Ácido [4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	13.2	D	475.2
Ej. 5-39	Ácido [4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12.3	D	461.2
Ej. 5-40	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	13.2	D	448.2
Ej. 5-41	Ácido {4-[4-(5-Isobutoxicarbonilamino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	12.4	D	411.1
Ej. de Ref. 5-42	Ácido [4-(4-{5-[(S)-5-Oxo-pirrolidin-2-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	9.4	D	422.1
Ej. 5-43	Ácido (4-{4-[5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.51	A	501.2
Ej. 5-44	Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.49	A	482.9
Ej. 5-45	Ácido [4-(4-{5-[(6-Trifluorometil-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.39	A	483.9

(continuación)

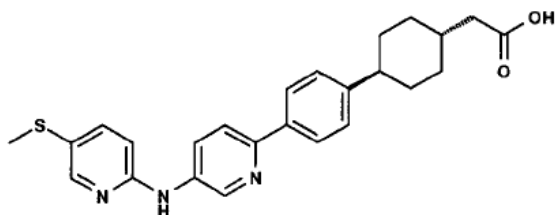
Ejemplo de Referencia # / Ejemplo #	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. 5-46	Ácido (4-{4-[5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.56	A	501
Ej. de Ref. 5-47	Ácido [4-(4-{5-[(Tetrahidro-piran-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.12	A	422.9
Ej. de Ref. 5-48	Ácido [4-(4-{5-[(5-Bromo-2-metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.55	A	523.9
Ej. de Ref. 5-49	Ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.24	A	432.9
Ej. de Ref. 5-50	Ácido [4-(4-{5-[(5-Metoxi-1H-indol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11.9	D	484.1
Ej. de Ref. 5-51	Ácido [4-(4-{5-[(2,5-Dimetil-1H-pirrol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11.3	D	432.1
Ej. 5-52	Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11.8	D	487
Ej. de Ref. 5-53	Ácido {4-[4-(5-{[4-(Morfolin-4-sulfonyl)-1H-pirrol-2-carbonil]-amino}-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	11.1	D	553.1
Ej. de Ref. 5-54	Ácido (4-{4-[5-(2-Fluoro-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.15	A	398.9
Ej. 5-55	Metil éster del ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	13.5	D	501.2
Ej. de Ref. 5-56	Ácido (4-{4-[5-(2-Metil-2-pirazol-1-il-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.18	A	447.3
Ej. de Ref. 5-57	Ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	12	D	448.3
Ej. de Ref. 5-58	Ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	11.8	D	487.3
Ej. de Ref. 5-59	Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	3.2	E	446

(continuación)

Ejemplo de Referencia # / Ejemplo #	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. de Ref. 5-60	Metil éster del ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	13.7	D	460.2
Ej. de Ref. 5-61	Ácido [4-(4-{5-[(5-Ciclopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	4.01	E	446
Ej. de Ref. 5-62	Ácido [4-(4-{5-[(6-Metoxi-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.26	A	446
Ej. de Ref. 5-63	Ácido (4-{4-[5-(2,2-Dimetil-butilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.4	A	409
Ej. de Ref. 5-64	Ácido (4-{4-[5-(2-Metoxi-2-metil-propionilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.17	A	411
Ej. 5-65	Ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	3.58	E	433
Ej. de Ref. 5-66	Ácido (4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-4-iloxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.35	E	439
Ej. de Ref. 5-67	Ácido [4-(4-{5-(5-Ciclopropilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	3.61	E	409
Ej. de Ref. 5-68	Ácido (4-{4-[5-(Tetrahydro-furan-2-ilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.35	E	439
Ej. de Ref. 5-69	Ácido (4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-2-ilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.59	E	453.1
Ej. de Ref. 5-70	Ácido (4-{4-[5-(3-Metil-oxetan-3-ilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.36	E	439.1
Ej. de Ref. 5-71	Ácido (4-{4-[5-(Tetrahydro-piran-4-ilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.45	E	453.1
Ej. de Ref. 5-72	Ácido (4-{4-[5-(2-Metil-piridin-3-ilmetoxycarbonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	3.47	E	460.1
Ej. de Ref. 5-73	Ácido [4-(4-{5-[3-(4-Cloro-3-trifluorometil-fenil)-ureido]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	4.41	E	532.2

Ejemplo de Referencia 5-74

Ácido (4-{4-[5-(5-Metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

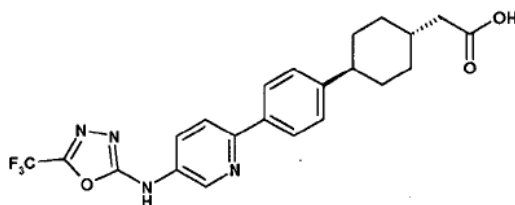


En un recipiente a presión se disolvieron 2-Bromo-5-metilsulfanil-piridina (51 mg, 0.25 mmol) y metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (75 mg, 0.25 mmol) en 1,4-dioxani (2 mL). Se agregaron Pd2dba3 (7 mg, 0.008 mmol) y XANTPHOS (6 mg, 0.01 mmol), seguido por carbonato de cesio (163 mg, 0.50 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 10 minutos, entonces el recipiente se selló y se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se sometió a partición entre EtOAc y agua, entonces la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró a través de evaporación rotatoria. El material crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional; MS (M+H)+ 448.3.

El metil éster del ácido (4-[4-[5-(5-Metilsulfanil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético crudo se disolvió en THF/MeOH (4:1, 2.5 mL) y se le agregó LiOH acuoso (4M, 0.5 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, luego se purificó inmediatamente a través de HPLC en fase reversa para producir el compuesto del título como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.08 - 1.20 (m, 2 H) 1.44 - 1.57 (m, 2 H) 1.84 (m, 5 H) 2.16 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.50 (m, 1 H) 6.91 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.70 (dd, J=8.59, 2.53 Hz, 1 H) 7.91 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.95 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.21 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 8.33 (dd, J=9.09, 2.53 Hz, 1 H) 8.98 (br. s., 1 H) 9.64 (br. s., 1 H); MS (M+H)+ 434.2.

Ejemplo 5-75

(Ácido (4-[4-[5-(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético)



128 mg de hidrazida de trifluoroacetilo se agitó en 3 ml de DMF y se trató con 178 mg de tiocarbonilo diimidazol a temperatura ambiente. Se agitó durante 3 horas y se analizó por LC-MS. La mezcla de reacción cruda se trató entonces con 330 mg de metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético y se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido por calentamiento a 60 °C durante 8 horas. La reacción se analizó por LC-MS, lo cual indicó el consumo completo del material de partida. Esta mezcla de reacción cruda se trató con 100 mg de EDCI a 60 °C y se agitó durante la noche a la misma temperatura. Entonces la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua. Los precipitados resultantes se recogieron por filtración y se purificaron por cromatografía de columna usando heptano y acetato de etilo como eluyentes para proporcionar metil éster del ácido ((4-[4-[5-(5-trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil]-ciclohexil)-acético. Todo el material fue tomada para la siguiente etapa de hidrólisis y se disolvió en 4 ml de THF y agua (mezcla 1:1). Se añadieron 80 mg de LiOH y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. LC-MS indicó que la reacción se completó. La mezcla de reacción se neutralizó entonces con HCl 6N y los precipitados resultantes se trituraron en mezcla de heptano y acetato de etilo 1:1 y se recogieron por filtración. La torta del filtro cremoso se secó mediante aire en el embudo de succión para proporcionar el compuesto del título: ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, δ ppm 1.17 (br. s., 1 H) 1.14 (d, J=12.38 Hz, 2 H) 1.49 (d, J=10.36 Hz, 3 H) 1.82 (br. s., 5 H) 2.15 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.31 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.92 (t, J=9.09 Hz, 3 H) 8.07 (dd, J=8.72, 2.65 Hz, 1 H) 8.67 (d, J=2.53 Hz, 1 H); LCMS (M+H)+ = 447.2.

Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede agregarse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido por enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para producir el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Usando procedimientos análogos a los descritos anteriormente, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

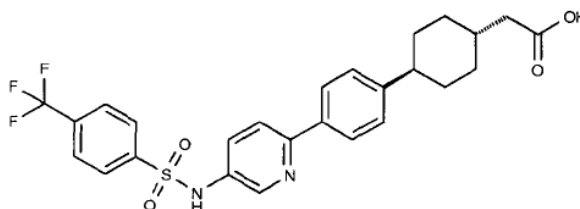
Ejemplo de Referencia / Ejemplo	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. de Ref. 5-76	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	11.1	D	406.2
Ej. de Ref. 5-77	Ácido (4-{4-[5-(6-Isopropoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.49	A	446.2
Ej. de Ref. 5-78	Ácido (4-{4-[5-(5-Bromo-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.51	A	468.1
Ej. de Ref. 5-79	Ácido (4-{4-[5-(2-Metoxi-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.21	A	419.1
Ej. de Ref. 5-80	Ácido (4-{4-[5-(6-Metilsulfanil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	11.2	D	434.3
Ej. de Ref. 5-81	Ácido (4-{4-[5-([1,2,4]Triazin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	7.6	D	390.2
Ej. de Ref. 5-82	Ácido (4-{4-[5-(2-Dimetilamino-pirimidin-5-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.3	A	432.2
Ej. de Ref. 5-83	Ácido (4-{4-[5-(3,5-Difluoro-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	0.87	B	424.1
Ej. de Ref. 5-84	Metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.72	A	470.2
Ej. de Ref. 5-85	Ácido (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.5	A	452.1
Ej. de Ref. 5-86	Ácido (4-{4-[5-(5-Fluoro-4-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	0.89	B	420.1
Ej. de Ref. 5-87	Ácido (4-{4-[5-(3-Cloro-5-metil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.62	A	436.2
Ej. de Ref. 5-88	Ácido (4-{4-[5-(5-Difluorometil-6-metoxi-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.41	A	468.1
Ej. de Ref. 5-89	Ácido (4-{4-[5-(5-Metanosulfonil-piridin-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.1	A	466.2
Ej. de Ref. 5-90	Ácido (4-{4-[3-Fluoro-5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.48	A	474.1
Ej. de Ref. 5-91	Ácido (4-{4-[5-(1H-Benzimidazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	10.8	D	427.1

(continuación)

Ejemplo de Referencia / Ejemplo	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. de Ref. 5-92	Ácido (4-{4-[5-(6-Metil-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	4.43	E	442
Ej. de Ref. 5-93	Ácido (4-{4-[5-(2-Metil-5-trifluorometil-2H-pirazol-3-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.42	A	459
Ej. de Ref. 5-94	Metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	15.4	D	476.1
Ej. de Ref. 5-95	Ácido (4-{4-[5-(6-Cloro-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13.6	D	462
Ej. de Ref. 5-96	Ácido (4-{4-[5-(5-Cloro-6-metoxi-benzooxazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13.4	D	492.2
Ej. 5-97	Ácido (4-{4-[5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	13	D	435

Ejemplo de Referencia 5-98

Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



5

Metil éster del ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético. A una solución de .300 g (.925 mmol) de metil éster del ácido {4-[4-(5-Amino-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético, y 8 mL de diclorometano se agregó .112 mL (1.39 mmol) de piridina, .271 g (1.11 mmol) de cloruro de 4-Trifluorometilbencenosulfonilo y DMAP .004 g (.0277 mmol). La solución naranja oscura se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se extrajo con diclorometano, entonces se lavó con agua, HCl 1 N, y salmuera. Se secó con Na₂SO₄. Se purificó sobre gel de sílice (EtOAc/heptano, 9:1 a 6:4) para proporcionar el compuesto del título. ¹H NMR (400 MHz, *CLOROFORMO-d*₆) 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.34 -1.46 (m, 2 H) 1.71 - 1.82 (m, 5 H) 2.14 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.39 (tt, J=12.16, 3.25 Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 7.16 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.54 (dd, J=2.53, 1.77 Hz, 2 H) 7.61 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.73 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.78 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 8.14 (dd, J=2.27, 1.01 Hz, 1 H).

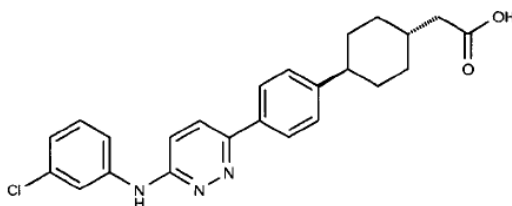
Ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético. A una solución de .136g (.256 mmol) de metil éster del ácido (4-{4-[5-(4-Trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético en THF/MeOH (4:1) se agregó .500 mL de LiOH (4 M) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 72 horas. Se eliminó el solvente *in vacuo*. El residuo se recogió en agua, se llevó a pH 4 y el sólido se filtró para proporcionar el compuesto del título. ¹H RMN (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 1.20 - 1.31 (m, 2 H) 1.55 - 1.66 (m, 2 H) 1.81 - 1.89 (m, 1H) 1.92 - 1.97 (m, 4 H) 2.27 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.43 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.69 (dd, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H) 7.97 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.12 (m, 4 H) 8.47 (d, J=0.51 Hz, 1 H) 10.96 (br. s., 1 H) 12.13 (br. s., 1 H); (M+H)⁺ = 519.1.

Usando procedimientos análogos, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo de Referencia	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. 5-99	Ácido (4-{4-[5-(3-Trifluorometil-bencenosulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.48	A	519.2
Ej. 5-100	Ácido (4-{4-[5-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilamino)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.07	A	469

Ejemplo de Referencia 6-1.

Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Etil éster del ácido [4-(4-Acetil-fenil)-ciclohexil]-acético

A una solución a 0 °C de etil éster del ácido (4-fenil-ciclohexil)-acético (15 g, 61 mmol, 1.0 equiv) en DCM 200 MI se añadió tricloruro de aluminio (16 g, 122 mmol, 2.0 equiv) porción a porción durante 15 minutos. Se agregó entonces cloruro de acetilo (4.7 MI, 67 mmol, 1.10 equiv) gota a gota a través de una jeringa. La solución homogénea se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas, entonces se detuvo cuidadosamente con agua con hielo 300 MI. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 MI), y los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato saturado y solución de salmuera. La eliminación del solvente *in vacuo* proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.10 (q, J=11.96 Hz, 2 H) 1.20 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.84 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 2.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.50 (s, 3 H) 4.07 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.22 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.81 (d, J=8.08 Hz, 2 H); (M+H)+ 289.1.

B. Etil éster del ácido {4-[4-(6-Oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

A una solución de etil éster del ácido [4-(4-acetil-fenil)-ciclohexil]-acético (17 g, 59 mmol, 1.0 equiv) en ácido acético glacial 100 MI se agregó monohidrato de ácido glioxílico (5.4 g, 59 mmol, 1.0 equiv) como un sólido. La solución se calentó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió entonces a 40 °C, se agregó entonces agua 75 MI seguido por 120 MI de una solución de hidróxido de amonio al 28% hasta que el pH se midió hasta ser 8. Se añadió entonces hidrazina (2.0 MI, 65 mmol, 1.1 equiv) mediante una jeringa, y entonces la reacción se calentó a 95 °C durante 2 horas. Por enfriamiento a temperatura ambiente, se filtró un precipitado sólido para proporcionar el compuesto del título en adición al producto no eliminado etil éster del ácido {4-[4-(5-hidroxi-6-oxo-1,4,5,6-tetrahidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético. Esta mezcla se recogió en la siguiente etapa sin purificación adicional. (M+H)+ 341.2.

C. Etil éster del ácido {4-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético

Un matraz de 50 MI fue cargado con etil éster del ácido {4-[4-(6-oxo-1,6-dihidro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.76 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv) en tolueno 20 MI seguido de oxiclورو de fósforo (0.62 MI, 6.7 mmol, 3.0 equiv). La suspensión se calentó a 100 °C, momento en el cual resultó una solución homogénea. La reacción se agitó durante la noche a 100 °C, entonces se enfrió a temperatura ambiente. La eliminación de los volátiles *in vacuo* proporcionó el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.20 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.43 - 1.53 (m, 2 H) 1.78 - 1.90 (m, 5 H) 2.18 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.44 - 2.52 (m, 1 H) 4.08 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.29 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.46 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 7.90 (d, J=8.59 Hz, 2 H); (M+H)+ 359.

D. Etil éster del ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

A una suspensión de etil éster del ácido {4-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (2.0 g, 5.6 mmol, 1.0 equiv) en dioxano 40 MI se agregó 3-cloroanilina (0.70 MI, 6.7 mmol, 1.2 equiv) seguido de HCl 2.4 N MI en dioxano. La mezcla se calentó entonces a 100 °C durante la noche. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y solución saturada de bicarbonato, y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron. La eliminación del

solvente in vacuo proporcionó el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.07 - 1.17 (m, 2 H) 1.21 (t, J=7.20 Hz, 3 H) 1.42 - 1.53 (m, 2 H) 1.86 (t, J=10.99 Hz, 4 H) 1.78 - 1.90 (m, 1 H) 2.18 (d, J=6.57 Hz, 2H) 2.47 (td, J=12.00, 3.03 Hz, 1 H) 4.08 (q, J=7.24 Hz, 2 H) 7.03 (d, J=7.58 Hz, 1 H) 7.26 (d, J=8.08 Hz, 3 H) 7.20 - 7.28 (m, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 7.68 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.34 Hz, 2 H); (M+H)+ 450.2.

5 E. Ácido 4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

10 A una solución de etil éster del ácido (4-{4-[6-(3-cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (1.8 g) en 50 MI THF/EtOH (4:1) se agregó 5 MI de LiOH al 10%. La reacción se dejó en agitación a 50 °C durante 3 horas, entonces se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La acidificación con HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se recrystalizó desde EtOH para proporcionar el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.00 - 1.10 (m, 2 H) 1.37 - 1.48 (m, 2 H) 1.61 - 1.71 (m, 1 H) 1.76 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 2.05 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 6.92 (ddd, J=7.83, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=9.60 Hz, 1 H) 7.28 (dd, J=8.21, 6.44 Hz, 3 H) 7.49 (ddd, J=8.34, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 (dd, J=16.55, 8.97 Hz, 3H) 8.10 (t, J=2.02 Hz, 1 H) 9.52 (s, 1 H); (M+H)+ 422.2.

15 Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede añadirse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Usando la amina apropiada, los siguientes compuestos también pueden ser preparados de forma similar:

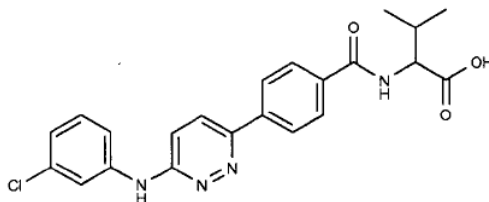
Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
Ej. 6-2	Ácido (4-{4-[6-(3-Fluoro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.45	A	406.2
Ej. 6-3	Ácido {4-[4-(6-m-Toluilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.35	A	402.2
Ej. 6-4	Ácido (4-{4-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.45	A	456.1
Ej. 6-5	Ácido (4-{4-[6-(3-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.28	A	418.2
Ej. 6-6	Ácido (4-{4-[6-(3-Ciano-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.21	A	413.2
Ej. 6-7	Ácido (4-{4-[6-(2-Fluoro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.23	A	406.3
Ej. 6-8	Ácido (4-{4-[6-(4-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.35	A	422.2
Ej. 6-9	Ácido {4-[4-(6-p-Toluilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.31	A	402.3
Ej. 6-10	Ácido (4-{4-[6-(4-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.43	A	456.3
Ej. 6-11	Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-4-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.32	A	452.2
Ej. 6-12	Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.38	A	436.2
Ej. 6-13	Ácido {4-[4-(6-Fenilamino-piridazin-3-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.24	A	388.3
Ej. 6-14	Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.38	A	452.3

(continuación)

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H)+
Ej. 6-15	Ácido (4-{4-[6-(2-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.28	A	418.3
Ej. 6-16	Ácido (4-{4-[6-(4-Metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.26	A	418.3
Ej. 6-17	Ácido (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.26	A	457.3
Ej. 6-18	Ácido (4-{4-[6-(4-Trifluorometoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.46	A	472.4
Ej. 6-19	Ácido (4-{4-[6-(4-Fluoro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.34	A	406.2
Ej. 6-20	Ácido (4-{4-[6-(6-Amino-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	0.94	A	404.3
Ej. 6-21	Ácido (4-{4-[6-(Metil-m-toluil-amino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.44	A	416.3
Ej. 6-22	Ácido [4-(4-{6-[(3-Cloro-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.46	A	436.1
Ej. 6-23	Ácido [4-(4-{6-[(3-Metoxi-fenil)-metil-amino]-piridazin-3-il}-fenil)-ciclohexil]-acético	1.39	A	432.2
Ej. 6-24	Ácido (4-{4-[6-(2-Metil-6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.36	A	471.1
Ej. 6-25	Ácido (4-{4-[6-(3-Cloro-2-metoxi-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético	1.38	A	452.3

Ejemplo de Referencia 6-26.

Ácido 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-butírico



5

A. Ácido 4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoico

A una suspensión de ácido 4-[6-cloro-piradazin-3-il]-benzoico (0.30 g, 1.3 mmol, 1.0 equiv) en dioxano 5 MI se agregó 3-cloroanilina (0.15 MI, 1.4 mmol, 1.1 equiv) seguido por HCl 4 M en dioxano (0.34 MI, 1.4 mmol, 1.0 equiv). La suspensión fue calentada a 110 °C durante 1 hora. La reacción enfriada fue diluida con DCM, y el precipitado resultante fue filtrado para proporcionar el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.90 (ddd, J=7.83, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.23 (t, J=8.08 Hz, 1 H) 7.45 (ddd, J=8.34, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.91 - 7.95 (m, 2 H) 8.00 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.03 - 8.08 (m, 3 H) 9.56 (s, 1 H) 12.90 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 325.9.

10

B. Ácido 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-3-metil-butírico

- 5 A una solución de ácido 4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoico (0.10 g, 0.31 mmol, 1.0 equiv) en DMF 2 MI se agregó HATU (0.23 g, 0.62 mmol, 2.0 equiv) y N,N-diisopropiletilamina (0.27 MI, 1.5 mmol, 5.0 equiv). Se agregó éster metílico de valina (0.062 g, 0.37 mmol, 1.0 equiv) como un sólido, y la solución homogénea se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. A la solución se añadió entonces LiOH acuoso al 10% 1 MI, y entonces la mezcla se calentó a 55 °C. Las reacciones fueron entonces filtradas y el purificado por HPLC en fase reversa producen el compuesto del título: ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ 0.96 (dd, $J=9.35$, 6.82 Hz, 6 H) 2.21 (dq, $J=12.13$, 6.82 Hz, 1 H) 4.41 (d, $J=5.05$ Hz, 1 H) 6.91 (ddd, $J=1.26$ Hz, 2.02, 1.01 Hz, 1 H) 7.21 (t, $J=8.08$ Hz, 1 H) 7.17 (d, $J=9.35$ Hz, 1 H) 7.48 (dd, $J=9.22$, 1.14 Hz, 1 H) 7.88 - 8.02 (m, 7 H); (M+H) $^+$ 425.1.

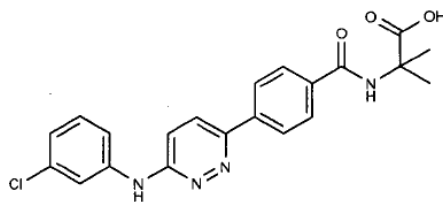
Usando el éster amino apropiado, los siguientes compuestos también se pueden preparar de forma similar:

Ejemplo de Referencia	Nombre Químico	LC tr	Método	MS (M+H) $^+$
Ej. 6-27	Ácido (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-pirrolidin-2-carboxílico	0.98	A	423.0
Ej. 6-28	Ácido (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclopentanocarboxílico	1.07	A	437.2
Ej. 6-29	Ácido 3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-propiónico	1.05	A	396.9
Ej. 6-30	Ácido (S)-3-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-5-metil-hexanoico	1.21	A	453.2
Ej. 6-31	Ácido (1S,2R)-2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-ciclohexanocarboxílico	1.13	A	451.2
Ej. 6-32	Ácido (S)-1-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoil}-piperidin-2-carboxílico	1.1	A	436.9

10

Ejemplo de Referencia 6-33.

Ácido 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-2-metil-propiónico



A. Cloruro de 4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-benzoilo

- 15 Una suspensión de ácido 4-(6-cloro-piradizin-3-il)-benzoico (2.0 g, 8.5 mmol, 1.0 equiv) se suspendió en cloruro de tionilo en exceso (30 MI) y se calentó a reflujo durante la noche. La eliminación de los volátiles *in vacuo* proporcionó el compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional: ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm 7.59 (d, $J=8.84$ Hz, 1 H) 7.85 (d, $J=9.09$ Hz, 1 H) 8.15 (d, $J=8.00$ Hz, 2 H) 8.22 (d, $J=8.00$ Hz, 2 H).

B. ácido 2-[4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-benzoilamino]-2-metil-propiónico

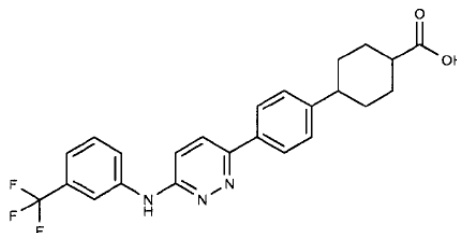
- 20 Una solución de cloruro de 4-(6-Cloro-piridazin-3-il)-benzoilo (0.25 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) en THF 5 MI y DMF 3 MI se agregó a un vial que contiene ácido 2-amino isobutírico (0.10 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv) y NaOH 1 N (2 MI, 2.0 mmol, 2.0 equiv). La solución homogénea se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente. La acidificación a pH 1 usando HCl concentrado proporcionó un precipitado el cual se filtró y se usó directamente en la subsecuente etapa.

- 25 C. Ácido 2-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-benzoilamino}-2-metil-propiónico

- Un vial de 1 fracción fue cargado con 3-cloroanilina (0.2 MI, exceso) y ácido 2-[4-(6-cloro-piridazin-3-il)-benzoilamino]-2-metil-propiónico (0.75 g) como un sólido. El vial fue calentado a 100 °C durante 1.5 horas. La mezcla de reacción cruda se disolvió entonces en DMF 2 MI y luego se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1.47 (s, 6 H), 7.03 (dd, *J*=7.45, 1.64 Hz, 1 H), 7.28 (d, *J*=9.35 Hz, 1H), 7.36 (t, *J*=8.08 Hz, 1 H), 7.56 (dd, *J*=8.34, 1.26 Hz, 1 H), 7.99 (d, *J*=8.59 Hz, 2 H), 8.12 - 8.19 (m, 4 H), 8.52 (s, 1 H), 9.71 (s, 1 H); (M+H)⁺ 411.0.

Ejemplo de Referencia 6-34.

Ácido 4-{4-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexanocarboxílico

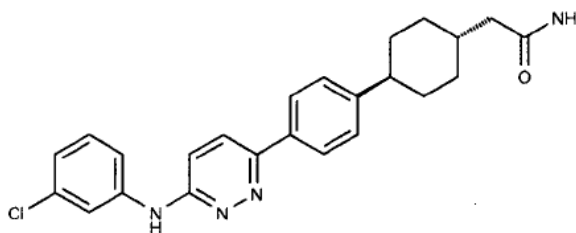


- La síntesis de metil éster del ácido 4-fenil-ciclohexanocarboxílico ha sido reportada en la WO2004 047755. A partir de metil éster del ácido 4-fenil-ciclohexanocarboxílico, la secuencia descrita para el Ej. 6-1 fue seguida para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros las cuales fueron separadas por HPLC preparativa en fase reversa:

- Diastereómero 1: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.20 - 1.37 (m, 4 H) 1.60 - 1.70 (m, 2 H) 1.79 (d, *J*=10.86 Hz, 2 H) 2.01 - 2.15 (m, 1 H) 2.33 (m, 1 H) 7.03 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 7.07 (d, *J*=7.58 Hz, 1 H) 7.16 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.34 (t, *J*=8.21 Hz, 1 H) 7.76 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 7.72 (d, *J*=7.83 Hz, 1 H) 7.83 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 9.52 (s, 1 H)
 Diastereómero 2: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.69 - 1.80 (m, 4H) 1.80 - 1.90 (m, 2 H) 2.25 (m, *m* 2 H) 2.75 - 2.80 (m, 2 H) 7.37 - 7.47 (m, 4 H) 7.69 (t, *J*=8.21 Hz, 1 H) 8.11 (d, *J*=8.34 Hz, 2 H) 8.08 (dd, *J*=8.46, 1.64 Hz, 1 H) 8.17 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 8.52 (s, 1 H) 9.86 (s, 1 H); (M+H)⁺ 442.2.

Ejemplo de Referencia 6-35.

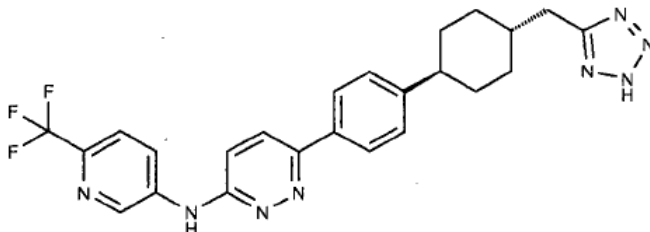
2-(4-{4-[6-(3-Cloro-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida



- A una solución del Ej. 6-1 (0.10 g, 0.24 mmol, 1.0 equiv) en DMF 3 MI se agregó HATU (0.10 g, 0.26 mmol, 1.1 equiv) seguido de hidróxido de amonio (0.06 MI de una solución acuosa al 28%). La reacción homogénea se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción fue entonces sometida a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos fueron lavados con salmuera y secados. El residuo crudo fue entonces purificado por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.06 - 1.17 (m, 2 H) 1.44 - 1.54 (m, 2 H) 1.72 - 1.77 (m, 1 H) 1.82 (br. S., 2 H) 1.84 (d, *J*=3.54 Hz, 2 H) 1.99 (d, *J*=6.82 Hz, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 6.71 (br. S., 1 H) 7.01 (ddd, *J*=8.02, 2.08, 0.76 Hz, 1 H) 7.22 (d, *J*=9.35 Hz, 1 H) 7.33 - 7.38 (m, 3 H) 7.57 (ddd, *J*=8.34, 2.02, 0.76 Hz, 1 H) 7.99 (dd, *J*=17.43, 8.84 Hz, 3 H) 8.18 (t, *J*=2.02 Hz, 1 H) 9.57 (s, 1 H); (M+H)⁺ 412.3.

Ejemplo de Referencia 6-36.

(6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina



A. 2-(4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida

Usando el Ejemplo 6-17 y el procedimiento descrito para el Ejemplo 6-35 más arriba, el compuesto del título fue producido y usado en la etapa subsecuente sin purificación adicional: (M+H)⁺ 456.3.

5 B. (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrilo

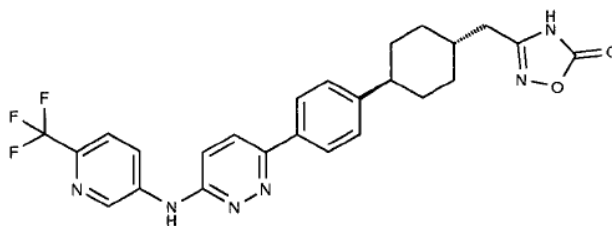
A una mezcla de 2-(4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamida (0.18 g, 0.41 mmol, 1.0 equiv) en THF 3 MI se agregó anhídrido trifluoroacético (0.068 MI, 0.49 mmol, 1.2 equiv) seguido por trietilamina (0.12 MI, 0.90 mmol, 2.2 equiv). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y entonces se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 10-50% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.39 - 1.50 (m, J=12.82, 12.54, 12.54, 3.54 Hz, 2 H) 1.69 - 1.80 (m, J=12.88, 12.69, 12.69, 3.41 Hz, 2 H) 1.86 - 1.97 (m, J=11.91, 11.91, 6.06, 5.87, 2.91 Hz, 1 H) 2.09 (d, J=15.92 Hz, 1 H) 2.09 (dd, J=5.94, 3.66 Hz, 3 H) 2.76 (t, J=3.03 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.08 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 8.20 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 8.30 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.91 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 9.16 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 10.25 (s, 1 H); (M+H)⁺ 438.3.

15 C. (6-{4-[4-(2H-Tetrazol-5-ilmetil)-ciclohexil]-fenil}-piridazin-3-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

A una mezcla de (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrilo (0.12 g, 0.29 mmol, 1.0 equiv) en DMF 3 MI se añadió azida de sodio (0.057 g, 0.88 mmol, 3.0 equiv), seguido de cloruro de amonio sólido (0.062 g, 4.0 equiv). La reacción se calentó a 140 °C durante el fin de semana. La mezcla de reacción enfriada se diluyó con agua 10 MI y entonces se acidificó a pH 4-5. El precipitado se filtró para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.03 - 1.16 (m, 2 H) 1.33 - 1.45 (m, 2 H) 1.73 (t, J=14.27 Hz, 5 H) 2.60 - 2.68 (m, 3 H) 7.27 (dd, J=17.94, 8.84 Hz, 3 H) 7.79 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 7.86 - 7.95 (m, 2 H) 8.01 (d, J=9.09 Hz, 1 H) 8.63 (dd, J=8.59, 1.77 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 9.99 (s, 1 H); (M+H)⁺ 481.7.

Ejemplo de Referencia 6-37.

3-(4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona



25 A. N-Hidroxi-2-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamidina

A una solución de (4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetonitrilo (0.15 g, 0.34 mmol, 1.0 equiv) en DMSO 4 MI se agregó hidrócloruro de hidroxilamina (0.12 g, 1.7 mmol, 5.0 equiv) y trietilamina (0.25 MI, 1.8 mmol, 5.2 equiv). La solución amarilla se calentó a 120 °C usando calentamiento por microondas durante 10 minutos. Se agregaron porciones adicionales de clorhidrato de hidroxilamina y trietilamina, y la reacción se dejó en agitación durante la noche a 75 °C. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos se lavaron con NaHCO₃ saturado seguido de salmuera. La capa orgánica se secó entonces sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró *in vacuo* para proporcionar el compuesto del título el cual se usó sin purificación adicional: (M+H)⁺ 471.2.

B. Isobutil éster del ácido [1-[(Z)-Hidroxiimino]-2-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-etil]-carbámico

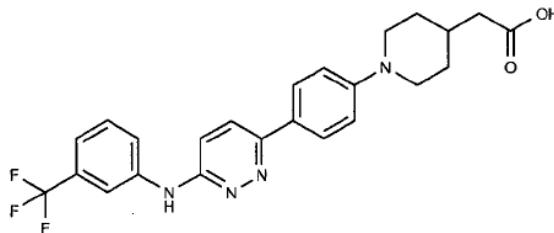
A una solución de N-Hidroxi-2-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acetamidina (0.13 g, 0.28 mmol, 1.0 equiv) en DMF 2 MI se agregó piridina (0.023 MI, 0.31 mmol, 1.1 equiv). La solución se enfrió a 0 °C, entonces se agregó cloroformiato de isobutilo (0.04 MI, 0.31 mmol, 1.1 equiv) gota a gota a través de una jeringa. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La manipulación acuosa extractiva proporcionó el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

C. 3-(4-{4-[6-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-ona

Se disolvió una solución de isobutil éster del ácido [1-[(Z)-hidroxiimino]-2-(4-{4-[6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-etil]-carbámico (0.13 g, 0.23 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de m-xileno/THF (4:1) y entonces se calentó a 180 °C durante 20 minutos. La reacción enfriada se sometió a partición entre EtOAc y agua, y las capas orgánicas se lavaron con salmuera y se secaron. La purificación por cromatografía en sílica gel (MeOH al 10-100% en DCM) proporcionó el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.99 - 1.10 (m, 2 H) 1.34 (q, J=11.79 Hz, 2 H) 1.59 (ddd, J=11.12, 7.58, 4.04 Hz, 1 H) 1.70 (t, J=14.02 Hz, 4 H) 2.29 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.38 - 2.46 (m, 1 H) 7.23 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.18 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.72 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 7.84 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 8.56 (dd, J=8.59, 1.26 Hz, 1 H) 8.81 (d, J=1.77 Hz, 1 H) 9.90 (s, 1 H) 12.03 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 497.2.

Ejemplo de Referencia 6-38.

Ácido (1-{4-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-4-il)-acético



A. Etil éster del ácido [1-(4-Acetil-fenil)-piperidin-4-il]-acético

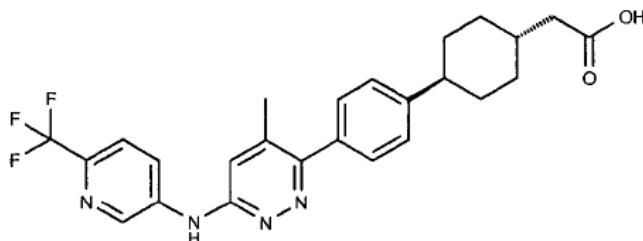
Un vial de microondas fue cargado con 4'-fluoroacetofenona (1.2 MI, 10.4 mmol, 1.0 equiv) y etil éster del ácido 2-(piperidin-4-il)-acético (3.5 g, 20.7 mmol, 2.0 equiv) en DMSO 20 MI. La reacción homogénea se calentó a 150 °C durante 20 minutos. La reacción enfriada se diluyó entonces con éter y se lavó secuencialmente con cloruro de amonio saturado, agua, y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron entonces sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía instantánea (EtOAc al 10-40% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.32 (t, J=7.07 Hz, 3 H) 1.47 (d, J=12.13 Hz, 2 H) 1.62 (br.s., 1 H) 1.90 (d, J=12.63 Hz, 2 H) 2.04 - 2.15 (m, J=11.18, 11.18, 7.45, 7.45, 3.79, 3.66 Hz, 1 H) 2.33 (d, J=7.07 Hz, 2 H) 2.57 (s, 3 H) 2.97 (td, J=12.57, 2.15 Hz, 2 H) 3.93 (d, J=12.88 Hz, 2 H) 4.20 (q, J=7.07 Hz, 2H) 6.96 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 7.92 (d, J=9.09 Hz, 2 H); (M+H)⁺ 290.1.

B. Ácido (1-{4-[6-(3-Trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-piperidin-4-il)-acético

A partir de etil éster del ácido [1-(4-Acetil-fenil)-piperidin-4-il]-acético, etapas B-D del Ejemplo 6-1 se siguieron utilizando 3-trifluorometil anilina para proporcionar el compuesto del título: 1 H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.30 (td, J=11.94, 8.72 Hz, 2 H) 1.79 (br. S., 1 H) 1.76 (d, J=2.78 Hz, 1 H) 1.86 (td, J=11.05, 4.17 Hz, 1 H) 2.20 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.77 (t, J=11.37 Hz, 2 H) 3.82 (d, J=12.63 Hz, 2H) 7.04 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 7.20 (d, J=9.35 Hz, 1 H) 7.28 (d, J=7.83 Hz, 1 H) 7.55 (t, J=7.96 Hz, 1 H) 7.90 -8.00 (m, 2 H) 7.92 (d, J=8.84 Hz, 2 H) 8.40 (s, 1 H) 9.63 (s, 1 H) 12.10 (br. S., 1 H); (M+H)⁺ 457.3.

Ejemplo de Referencia 6-39.

Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Etil éster del ácido [4-(4-Propionil-fenil)-ciclohexil]-acético

Utilizando cloruro de propionilo en la etapa A para el Ejemplo 6-1, el compuesto del título se sintetizó de manera análoga: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 1.11 - 1.22 (m, 8 H) 1.40 - 1.51 (m, 2 H) 1.84 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 2.10 (s, 1 H) 2.17 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.41 - 2.51 (m, 1 H) 2.90 (q, J=7.16 Hz, 2 H) 4.08 (q, J=7.07 Hz, 2 H) 7.21 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.82 (d, J=8.34 Hz, 2 H).

B. Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

A partir de etil éster del ácido [4-(4-Propionil-fenil)-ciclohexil]-acético, etapas B-D del Ejemplo 6-1, se siguieron utilizando 6-trifluorometil-piridin-3-ilamina para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.04 - 1.15 (m, 2 H) 1.48 (m, 2 H) 1.74 (m, J=10.99, 4.17 Hz, 1 H) 1.85 (d, J=11.12 Hz, 4 H) 1.99 (d, J=6.32 Hz, 2 H) 2.30 (s, 3 H) 7.20 (s, 1 H) 7.34 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.49 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.84 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.67 (dd, J=8.59, 2.27 Hz, 1 H) 8.98 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 10.27 (s, 1 H); (M+H)⁺ 471.2.

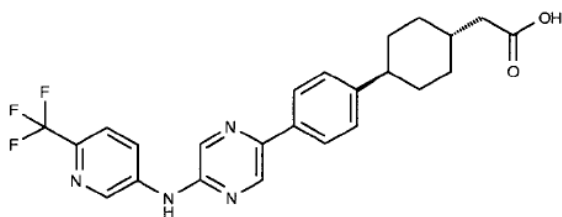
Ejemplo de Referencia 6-40.

Ácido (4-{4-[4-Metil-6-(4-trifluorometil-fenilamino)-piridazin-3-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

El compuesto del título se preparó de manera análoga utilizando 4-trifluorometil anilina: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.10 - 1.21 (m, 2 H) 1.47 - 1.58 (m, 2 H) 1.71 - 1.80 (m, 1 H) 1.86 (d, J=10.11 Hz, 4 H) 2.16 (d, J=6.82 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.56 (m, 1 H) 7.11 (s, 1 H) 7.35 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.51 (d, J=8.08 Hz, 2 H) 7.66 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 7.99 (d, J=8.59 Hz, 2 H) 9.67 (s, 1 H) 12.01 (s, 1 H); (M+H)⁺ 470.2.

Ejemplo de Referencia 7.

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



A. Pirazin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

A una solución de 5-amino-2-trifluorometilpiridina (0.81 g) en tolueno 3 MI se agregó cloropirazina (0.45 MI, 1.0 equiv) mediante una jeringa. La solución homogénea se calentó a 95 °C, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 40% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-D) δ ppm 7.5 (s, 1 H) 7.6 (s, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 8.2 (s, 1 H) 8.4 (s, 2 H) 8.8 (s, 1 H); (M+H)⁺ 241.1.

B. (5-Bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina

Una solución de pirazin-2-il-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (0.47 g) se disolvió en MeOH 50 MI y entonces se cargó con N-bromosuccinimida (0.35 g) en una sola porción como un sólido. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, entonces se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 25% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 6.7 (s, 1 H) 7.5 (s, 1 H) 7.9 (s, 1 H) 8.2 (s, 2 H) 8.6 (s, 1 H); (M+H)⁺ 320.9.

C. Metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

Una solución de (5-Bromo-pirazin-2-il)-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-amina (0.072 g) y metil éster del ácido {4-[4-(5-bromo-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético (0.087 g) en DME 2 ml se cargó con carbonato de sodio 2 M (1 ml) y Pd(PPh₃)₄ (0.027 g, 0.1 equiv). La mezcla bifásica se purgó con nitrógeno durante 3 minutos, entonces se agitó a 130 °C bajo calentamiento por microondas durante 30 minutos. La reacción se sometió a partición entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía en sílica gel (EtOAc al 33% en hexanos) proporcionó el compuesto del título: (M+H)⁺ 471.2.

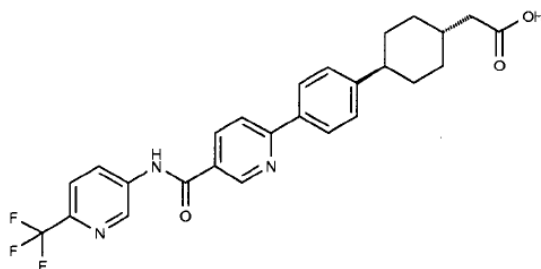
D. Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético

A una solución de metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-trifluorometil-piridin-3-ilamino)-pirazin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético (0.051 g) en 4 ml THF/agua (1:1) se agregó hidróxido de litio sólido (0.030 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas, entonces se calentó a 45 °C durante 24 horas. La reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 6 N y entonces se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para proporcionar el compuesto del título: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.1 (s, 2 H) 1.3 (s, 1 H) 1.6 (s, 2 H) 1.9 (s, 6 H) 3.5 (s, 6 H) 7.4 (s, 2 H) 7.9 (s, 1 H) 8.0 (s, 2 H) 8.6 (s, 1 H), 8.6 (s, 1 H) 8.9 (s, 1 H) 9.1 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H); (M+H)⁺ 457.1.

Alternativamente, el metil éster puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede añadirse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Ejemplo de Referencia 8-1

Ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoyl)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético



Se disolvió 6-Trifluorometil-piridin-3-ilamina (963 mg, 6 mmol) en DCM (50 mL) se agregaron ácido 6-Bromo-nicotínico (1 g, 5 mmol) e clorhidrato de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1.9 g, 10 mmol). Se agitó durante la noche, se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante el paso sobre el pequeño tapón de sílica gel eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexanos para producir 6-Bromo-N-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-nicotinamida: M+1 = 347.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 7.91 (dd, J=19.83, 8.46 Hz, 2 H) 8.26 (dd, J=8.34, 2.53 Hz, 1 H) 8.46 (dd, J=8.34, 2.27 Hz, 1 H) 8.95 (d, J=2.53 Hz, 1 H) 9.06 (d, J=2.27 Hz, 1 H) 11.00 (s, 1 H).

A 200 mg (1 mmol) de 6-Bromo-N-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-nicotinamida, se agregaron 217 mg (1 mmol) de metil éster del ácido {4-[4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético en DME (20 mL), aducto de Dicloro[1,1'-bis (difenilfosfina) ferroceno]palladio (II) diclorometano (37 mg, 5 mol %), y solución acuosa de carbonato de sodio saturado (2 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche bajo atmósfera de N₂. Se evaporó hasta sequedad y se purificó mediante el paso sobre el pequeño tapón de sílica gel (acetato de etilo al 30% en hexanos) para proporcionar metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoyl)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético: M+1 = 498.1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.06 (s, 4 H) 1.12 - 1.20 (m, 2 H) 1.45 - 1.57 (m, 2 H) 1.81 (d, J=8.59 Hz, 4 H) 2.25 (d, J=6.57 Hz, 2 H) 2.50 - 2.57 (m, 1 H) 3.60 (s, 2 H) 7.39 (d, J=8.34 Hz, 2 H) 7.94 (d, J=8.84 Hz, 1 H) 8.07 - 8.15 (m, 2 H) 8.35 - 8.43 (m, 1 H) 8.50 (d, J=8.59 Hz, 1 H) 9.10 (s, 1 H) 9.20 (d, J=2.02 Hz, 1 H).

A 60 mg (0.1 mmol) de metil éster del ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoyl)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético en THF/H₂O (10 mL; 4:1), se agregó solución acuosa de hidróxido de litio 5 mL (4M) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. Se acidificó con ácido clorhídrico concentrado el cual precipitó el compuesto deseado. Se filtró y se secó bajo vacío para proporcionar el ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoyl)-piridin-2-il]-fenil}-ciclohexil)-acético, el cual se disolvió subsecuentemente en metanol (5 ml), se agregaron un equivalente de hidróxido de potasio y 2 ml de H₂O y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se evaporó hasta sequedad para proporcionar el ácido (4-{4-[5-(6-Trifluorometil-piridin-3-ilcarbamoyl)-piridin-2-il]-fenil}-

ciclohexil)-acético como la sal de potasio: $M+1 = 484.1$. HRMS = 484.1822. ^1H RMN (400 MHz, MeOD) δ ppm 0.79 (d, $J=7.33$ Hz, 1 H) 1.11 (td, $J=12.44$, 2.91 Hz, 3 H) 1.43 - 1.55(m, 2 H) 1.67 - 1.78 (m, $J=7.14$, 7.14, 6.95, 6.57 Hz, 2 H) 1.79 - 1.89 (m, 3 H) 2.02 (d, $J=7.33$ Hz, 2 H) 2.14(t, $J=7.33$ Hz, 1 H) 2.47 (s, 1 H) 7.29 (d, $J=8.34$ Hz, 2 H) 7.75 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H) 7.88 - 7.95 (m, 2 H) 8.31 (dd, $J=8.46$, 2.40 Hz, 1 H) 8.43 (dd, $J=8.46$, 2.15 Hz, 1 H) 8.97 (d, $J=2.27$ Hz, 1 H) 9.08 (d, $J=1.52$ Hz, 1 H)

Alternativamente, el éster metílico puede ser disuelto en THF y tratado con hidróxido de sodio acuoso (4 equiv). La mezcla puede ser entonces agitada a 50 grados durante 12 horas, punto en el cual puede agregarse agua y la mayor parte del solvente orgánico puede ser eliminado bajo presión reducida. La adición de acetonitrilo seguido de enfriamiento puede producir un precipitado el cual puede ser aislado por filtración para proporcionar el compuesto del título como la sal de sodio correspondiente.

Siguiendo procedimientos análogos, también se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejemplo de Referencia	Nombre	LC tr	Método	(M+H)+
Ej. 8-2	Ácido {4-[4-(5-Isopropilcarbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.19	A	381.1
Ej. 8-3	Ácido {4-[4-(6-Carbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.13	A	338.8
Ej. 8-4	Ácido {4-[4-(6-Isopropilcarbamoil-piridin-2-il)-fenil]-ciclohexil}-acético	1.18	A	380.9

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste de:

ácido [4-(4-{5-[(5-Isobutil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(3-tert-Butil-1-metil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

5 ácido [4-(4-{5-[(5-tert-Butil-1H-pirazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(5-Isopropil-isoxazol-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-Isobutoxicarbonilamino-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(4-Fluoro-3-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(4-Trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

10 ácido [4-(4-{5-[(6-Trifluorometil-piridin-3-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(3-Fluoro-5-trifluorometil-benzoilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

metil éster del ácido [4-(4-{5-[(1-Metil-3-trifluorometil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

15 ácido [4-(4-{5-[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-amino]-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(5-Trifluorometil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

ácido [4-(4-{5-(5-tert-Butil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilamino)-piridin-2-il}-fenil)-ciclohexil]-acético;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 2. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

3. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otro agente terapéutico.

4. Una combinación farmacéutica que comprende:

25 i) un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

ii) al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

a) agentes antidiabéticos,

b) agentes hipolipidémicos,

c) agentes antiobesidad,

30 d) agentes antihipertensivos, y

e) agonistas de receptores activadores por proliferador de peroxisoma.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste de obesidad, diabetes, anorexia nerviosa, bulimia, caquexia, síndrome X, resistencia a la insulina, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hiperinsulinemia, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, dislipidemia mixta, hipertrigliceridemia, enfermedad del hígado graso no alcohólico, aterosclerosis, arteriosclerosis, fallo agudo del corazón, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad de la arteria coronaria, cardiomiopatía, infarto del miocardio, angina de pecho, hipertensión, hipotensión, apoplejía, isquemia, lesión por reperfusión isquémica, aneurisma, restenosis, estenosis vascular, cáncer de piel, melanoma, linfoma, cáncer de seno, cáncer de pulmón, cáncer

colorrectal, cáncer de estómago, cáncer esofágico, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer testicular, cáncer de ovario, y acné vulgaris.

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento o prevención de una condición o trastorno seleccionado del grupo que consiste de obesidad, diabetes, o hiperlipidemia.